

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

11.12.98

5

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 7月17日

REC'D 29 JAN 1999
WIPO PCT

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第218676号

出願人
Applicant(s):

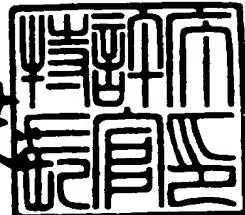
富士薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1999年 1月18日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

佐山 建志



出証番号 出証特平10-3108156

【書類名】 特許願
【整理番号】 P-98NF259
【提出日】 平成10年 7月17日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07C259/04
C07F 9/38
C12N 9/99
【発明の名称】 新規なメタロプロテイナーゼ阻害剤
【請求項の数】 15
【発明者】
【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地
富士薬品工業株式会社内
【氏名】 藤澤 哲則
【発明者】
【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地
富士薬品工業株式会社内
【氏名】 小竹 慎二郎
【発明者】
【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地
富士薬品工業株式会社内
【氏名】 本郷 和也
【発明者】
【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地
富士薬品工業株式会社内
【氏名】 大谷 美和
【発明者】
【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地
富士薬品工業株式会社内
【氏名】 安田 純子

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地
富士薬品工業株式会社内

【氏名】 森川 忠則

【特許出願人】

【識別番号】 390010205
【氏名又は名称】 富士薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100097582
【住所又は居所】 東京都渋谷区渋谷1丁目10番7号
グローリア宮益坂III 305

【弁理士】

【氏名又は名称】 水野 昭宣
【電話番号】 3406-0953

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成 9年特許願第362364号
【出願日】 平成 9年12月12日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 040408
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

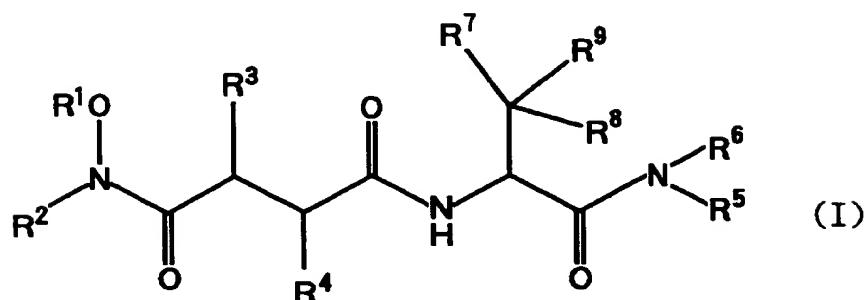
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規なメタロプロテイナーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)：

【化1】



[式中、R¹は、水素、置換されていてもよいアラルキル基、3個の置換分を有するシリル基、テトラヒドロピラニル基、置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、または水酸基の保護基を表し、

R²は、水素、置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、またはアミノ基の保護基を表し、

R³は、水素、水酸基、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R⁴は、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R⁵及びR⁶は、同一又は異なっていてよく、水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい複素環式基、またはアミノ基の保護基を表すか、あるいはR⁵及びR⁶はそれらの結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環式基を表し、

R⁷は、水素、水酸基、置換されていてもよいアルキル基、または置換されてい

てもよいアラルキル基を表し、

R^8 は、水素、水酸基、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R^9 は、水素、水酸基、アミノ基、または $-X-Y$ 基を表し、

X は、置換されていてもよい(C₁-C₆) アルキレン基、または置換されていてもよいフェニレン基を表し、

Y は、-A-B基または-B基を表し、

A は、置換されていてもよい(C_1-C_6) アルキレン基、酸素、硫黄、イミノ基、または置換されていてもよい(C_1-C_6) アルキレンイミノ基を表し、

Bは、水素、アミノ基、アミジノ基、アシリイミドイル基、置換されていてもよいイミダゾリル基、保護されていてもよいビスホスホメチリジン基、または保護されていてもよいビスホスホヒドロキシメチリジン基を表す】

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物。

【請求項2】 請求項1記載の一般式(I)において、

R^1 及び R^2 は、水素であり、

R^3 は、 (C_1-C_9) アルキル基、 (C_3-C_7) シクロアルキル置換 (C_1-C_4) 低級アルキル基、水酸基、アミノ置換 (C_1-C_6) アルキル基、フェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、グアニド置換フェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、アミノ置換フェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、カルボキシ置換フェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、カルバモイル置換フェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、ヒドロキシ置換フェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、グアニド置換 (C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されていてもよいアミノ置換 (C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、ヒドロキシ置換 (C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、 (C_1-C_4) 低級アルコキシカルボニル置換フェニル (C_1-C_4) 低級アルキレン基、 (C_1-C_4) 低級アルキルイミノ置換 (C_1-C_6) アルキル基、 (C_1-C_4) 低級アシリトイドイルイミノ置換 (C_1-C_6) アルキル基、アリールメチレンイミノ置換 (C_1-C_6) アルキル基、窒素含有複素環式基で置換されている (C_1-C_4) 低級アルキルイミノ置換 (C_1-C_6) アルキル基、窒素含有複素環式基で置換されている (C_1-C_4)

低級アルキル基、酸素含有直鎖又は分枝鎖(C_1-C_8) アルキル基、アリールスルホンアミド置換(C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、アルキルスルホンアミド置換(C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、アリールオキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基、またはヒドロキシ置換(C_1-C_8) アルキル基であり、

R^4 は、(C_3-C_9) アルキル基、ヒドロキシ置換(C_3-C_8) アルキル基、または置換されていてもよいアリール(C_1-C_4) 低級アルキレン基であり、

R^5 は、(C_1-C_4) 低級アルキル基、(C_3-C_7) シクロアルキル基、モノあるいはジ(C_1-C_4) 低級アルキルアミノ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基、カルボキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基、ヒドロキシ置換(C_1-C_6) アルキル基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C_1-C_{11}) アルキル基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C_1-C_{11}) アルキル基、または窒素含有複素環式基であり、

R^6 は、水素であり、

R^7 は、水素、または(C_1-C_4) 低級アルキル基であり、

R^8 は、水素、または(C_1-C_4) 低級アルキル基であり、

R^9 は、水素、水酸基、アミノ基、または-X-Y 基であり、

X は、(C_1-C_6) アルキレン基、またはフェニレン基であり、

Y は、-A-B基または-B基であり、

B は、水素、アミノ基、アミジノ基、(C_1-C_4) 低級アシリイミドイル基、置換されていてもよいベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラ(C_1-C_4) 低級アルキルビスホスホノメチリジン基、トリ(C_1-C_4) 低級アルキルビスホスホノメチリジン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または(C_1-C_4) 低級アルキル置換イミダゾール-3-イル基で、

A は、(C_1-C_4) 低級アルキレン基、イミノ基、または(C_1-C_4) 低級アルキレンイミノ基である

請求項1記載の化合物。

【請求項3】 請求項1記載の一般式(I)において、

R^1 及び R^2 は、水素であり、

R^3 は、水酸基、メチル基、イソブチル基、アミノトリメチレン基、フェニルトリメチレン基、グアニドフェニルトリメチレン基、アミノフェニルトリメチレン基、ヒドロキシフェニルトリメチレン基、カルボキシフェニルトリメチレン基、カルバモイルフェニルトリメチレン基、アミノメチレンフェニルトリメチレン基、グアニドメチレンフェニルトリメチレン基、ヒドロキシメチレンフェニルトリメチレン基、アミノメチレンベンジル基、トルエンスルホニアミドメチレンベンジル基、メタンスルホニアミドメチレンベンジル基、イソブチルイミノメチレンベンジル基、フタルイミドメチレンベンジル基、フェノキシエチレン基、アミノペンタメチレン基、アセトイミドイルイミノペンタメチレン基、イソブチルイミノペンタメチレン基、ピリジルメチレンイミノペンタメチレン基、メトキシカルボニルフェニルトリメチレン基、エトキシエトキシエチレン基、ヒドロキシオクタメチレン基、ブトキシエチレン基、iso-ブチロキシエチレン基、モルホリノトリメチレン基、(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)トリメチレン基、シクロヘキシルトリメチレン基、またはピペリジノトリメチレン基であり、

R^4 は、ナフチルメチレン基、フェニルトリメチレン基、イソブチル基、tert-ブチル基、イソプロピル基、またはヒドロキシオクタメチレン基であり、

R^5 は、メチル基、シクロプロピル基、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチレン基、2-カルボキシエチレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、テトラベンジル6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、ピペリジル基、またはモルホリニル基であり、

R^6 は、水素であり、

R^7 は、水素、またはメチル基であり、

R^8 は、水素、またはメチル基であり、

R^9 は、水素、水酸基、アミノ基、または-X-Y基であり、

Xは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、またはフェニレン基であり、

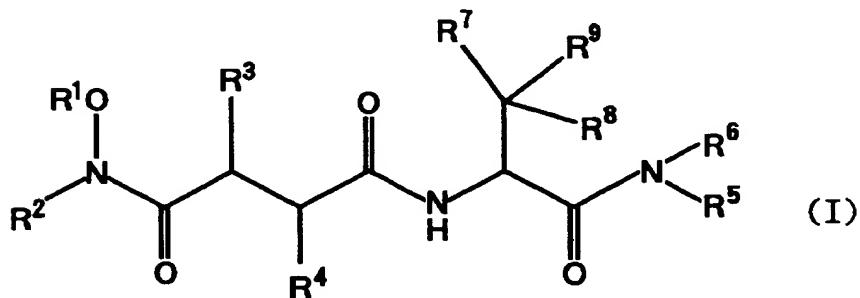
Yは、-A-B基または-B基であり、

Bは、アミノ基、アミジノ基、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラエチルビスホスホノメチリジン基、トリエチルビスホスホノメチリジン基、テトラメチルビスホスホノメチリジン基、トリメチルビスホスホノメチリジン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または2-メチルイミダゾール-3-イル基で、

Aは、イミノ基、メチレンイミノ基またはメチレン基である
請求項1記載の化合物。

【請求項4】 下記一般式(I) :

【化2】

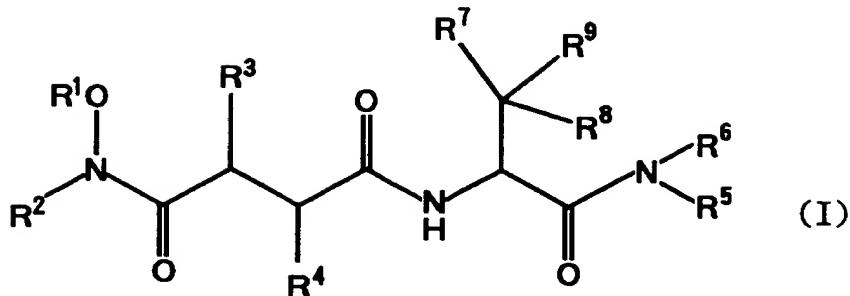


[式中、R¹～R⁹は、請求項1記載のものと同意義を有する]

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物。

【請求項5】 下記一般式(I) :

【化3】



〔式中、R¹～R⁹は、請求項1記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を含有することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤。

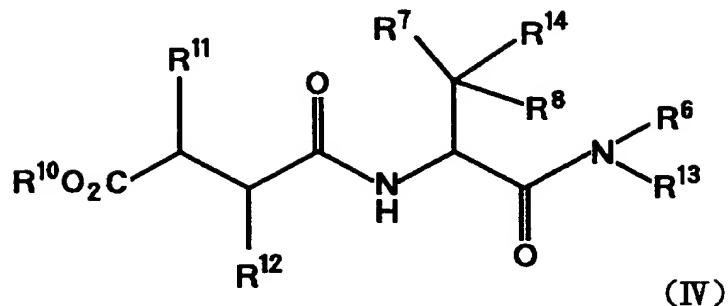
【請求項6】 メタロプロテイナーゼが、マトリックスメタロプロテイナーゼ類に属するものの一つであり、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であることを特徴とする請求項5記載の阻害剤。

【請求項7】 メタロプロテイナーゼが、腫瘍壞死因子- α (TNF- α) 変換酵素に属するものの一つであり、TNF- α 変換酵素阻害剤であることを特徴とする請求項5記載の阻害剤。

【請求項8】 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、請求項1記載の一般式(I)の化合物を使用すること。

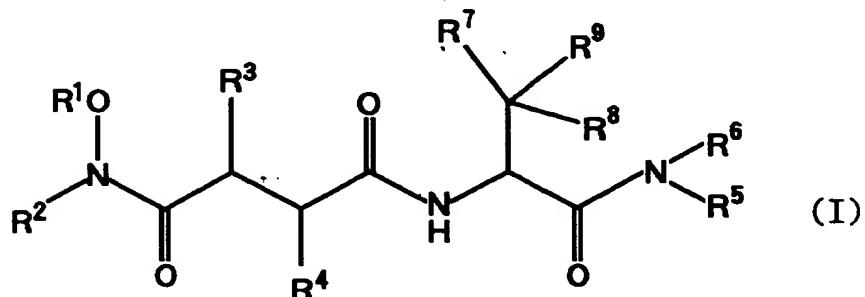
【請求項9】 下記一般式(IV)：

【化4】



で表される化合物のエステル部位をアミド結合含有部位に変換し、所望により R¹¹、R¹²、R¹³ 及びR¹⁴ を目的の官能基である R³、R⁴、R⁵及びR⁹にそれぞれ変換するか、あるいは上記一般式(IV)で表される化合物を、所望により R¹¹、R¹²、R¹³ 及びR¹⁴ を目的の官能基であるR³、R⁴、R⁵及びR⁹にそれぞれ変換し、ついでそのエステル部位をアミド結合含有部位に変換することを特徴とする、下記一般式(I)：

【化5】



で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物の製造方法

[式中、R¹～R⁹は、請求項1記載のものと同意義を有し、

R¹⁰は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル

基、またはカルボキシル基の保護基を表し、

R^{11} は、上記 R^3 と同意義のもの、あるいは保護された水酸基、保護されたグアニド置換フェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されたアミノ置換フェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、ニトロ置換フェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されたアミノ置換(C_1-C_6) アルキル基、ニトロ置換(C_1-C_6) アルキル基、保護されたカルボキシ置換フェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されたヒドロキシ置換フェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されたグアニド置換(C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されたアミノ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されたヒドロキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されたカルボキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護された水酸基を含有する直鎖又は分枝鎖(C_1-C_8) アルキル基、またはシアノ置換フェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基を表し、

R^{12} は、上記 R^4 と同意義のもの、あるいは保護されたヒドロキシ置換(C_1-C_8) アルキル基を表し、

R^{13} は、上記 R^5 と同意義のもの、あるいは保護されたカルボキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基、保護されたヒドロキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C_1-C_{11}) アルキル基、または保護された窒素含有複素環式基を表し、

R^{14} は、上記 R^9 と同意義のもの、保護されたアミノ基、保護された水酸基、-X-E基あるいは-X-A-E基（ここで X及びA は、前記と同意義であり、E は、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ(C_1-C_{11}) アルキル基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミジノ基、保護された低級アシリイミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジン基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または保護された(C_1-C_{11}) アルキル置換イミダゾール-3-イル基を表す）を表す】。

【請求項10】 請求項9記載の一般式（IV）において、

R^{10} は、(C_1-C_6) アルキル基、ベンジル基、置換されたベンジル基、フェナシ

ル基、または2,2,2-トリクロロエチル基を表し、

R^{11} は、 R^3 と同意義のもの、あるいは保護されたグアニドフェニルトリメチレン基、保護されたアミノフェニルトリメチレン基、ニトロフェニルプロピレン基、保護されたアミノトリメチレン基、ニトロトリメチレン基、保護されたヒドロキシフェニルトリメチレン基、保護されたカルボキシフェニルトリメチレン基、保護されたアミノメチレンフェニルトリメチレン基、保護されたグアニドメチレンフェニルトリメチレン基、保護されたヒドロキシメチレンフェニルトリメチレン基、保護されたアミノメチレンベンジル基、シアノフェニルトリメチレン基、保護されたアミノペンタメチレン基、シアノベンジル基、保護されたヒドロキシオクタメチレン基、またはニトロペンタメチレン基を表し、

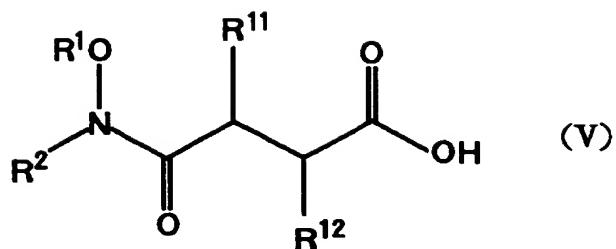
R^{12} は、 R^4 と同意義のもの、あるいは保護されたヒドロキシオクタメチレン基を表し、

R^{13} は、 R^5 と同意義のもの、あるいは保護された2-カルボキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、または保護された6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基を表し、

R^{14} は、 R^9 と同意義のもの、保護されたアミノ基、保護された水酸基、-X-F基あるいは-X-A-F基（ここで X及びAは、前記と同意義であり、Fは、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシメチレン基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミジノ基、保護されたアセトイミドイル基、保護されたプロピオンイミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジンイミノ基、または保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す）である、請求項9記載の製造方法。

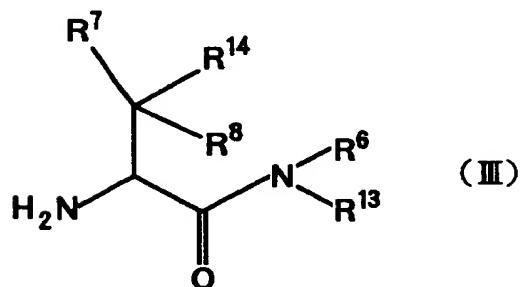
【請求項11】 下記一般式(V)：

【化6】



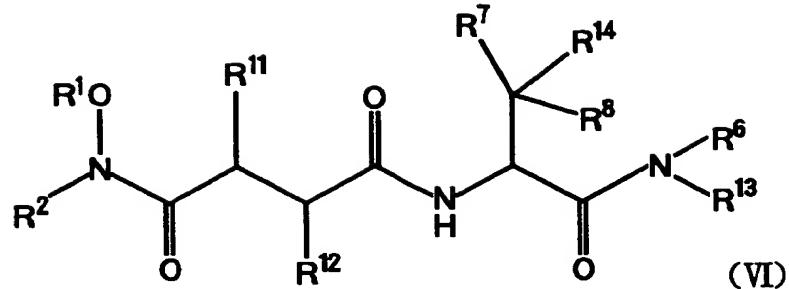
で表されるヒドロキサム酸骨格含有のコハク酸誘導体と、下記一般式(III)：
：

【化7】



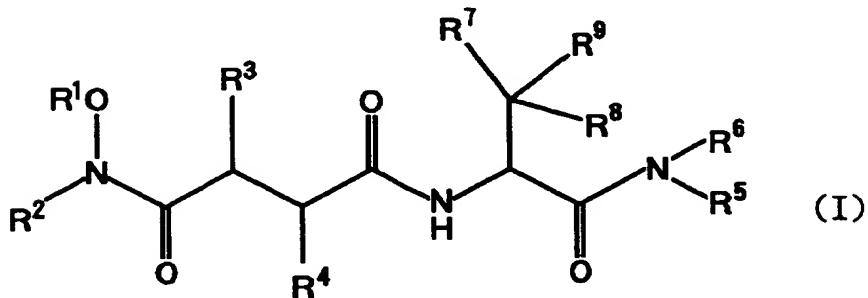
で表されるアミン誘導体とを反応させ、得られた下記一般式(VI)：

【化8】



で表される化合物を得、必要に応じてR¹¹、R¹²、R¹³及びR¹⁴を目的とする官能基であるR³、R⁴、R⁵及びR⁹にそれぞれ変換することを特徴とする、下記一般式(I)：

【化9】

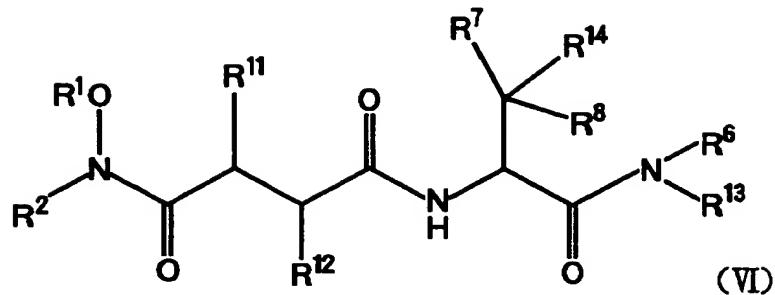


で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物の製造方法

[式中、R¹～R⁹は、請求項1記載のものと同意義を有し、R¹¹～R¹⁴は、請求項9記載のものと同意義を有する]。

【請求項12】 下記一般式(VI) :

【化10】

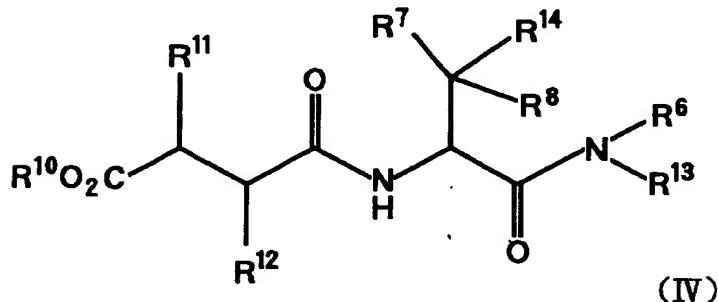


[式中、R¹、R²、R⁶～R⁸は、請求項1記載のものと同意義を有し、R¹¹～R¹⁴は、請求項9記載のものと同意義を有する]

で表される化合物、またはその塩。

【請求項13】 下記一般式(IV) :

【化11】

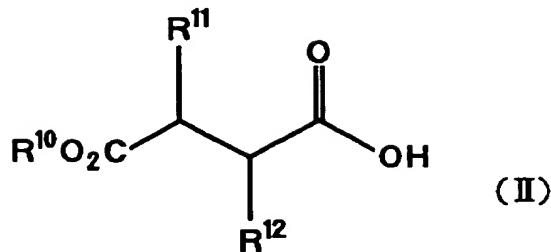


[式中、R⁶～R⁸は、請求項1記載のものと同意義を有し、R¹⁰～R¹⁴は、請求項9記載のものと同意義を有する]

で表される化合物、またはその塩。

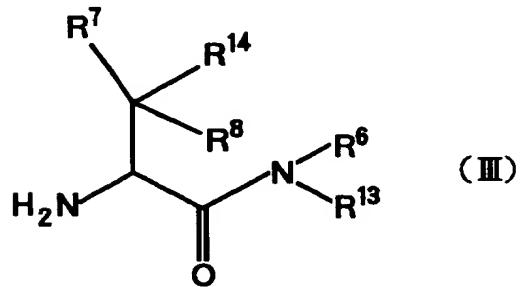
【請求項14】 下記一般式(II)：

【化12】



で表されるコハク酸誘導体と、下記一般式(III)：

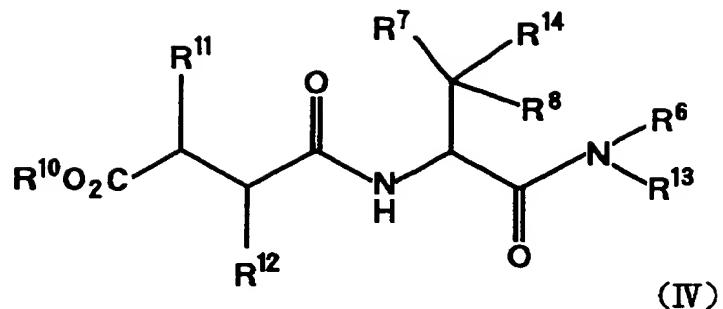
【化13】



で表されるアミン誘導体とを反応させることを特徴とする、下記一般式(IV)

：

【化14】

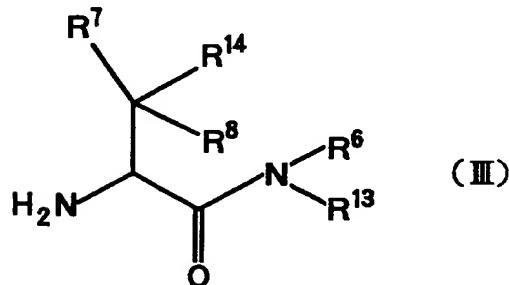


〔式中、R⁶～R⁸は、請求項1記載のものと同意義を有し、R¹⁰～R¹⁴は、請求項9記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその塩の製造方法。

【請求項15】 下記一般式（III）：

【化15】



〔式中、R⁶～R⁸は、請求項1記載のものと同意義を有し、R¹³及びR¹⁴は、請求項9記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、メタロプロテイナーゼを阻害する新規な化合物、その製造中間体及びそれらの製造方法に関する。より好ましくは、本発明は、脊椎動物由来のマトリックスメタロプロテイナーゼ類(MMPs)及び、または腫瘍壞死因子- α (TNF- α)変換酵素を阻害する、経口吸収性など生物活性に優れている新規な化合物、その製造中間体およびそれらの製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】

メタロプロテイナーゼの中でマトリックスメタロプロテイナーゼ類(MMPs)は亜鉛を含有するエンドプロテイナーゼに属し、結合組織中の細胞外マトリックスの分解に関与している。現在までに、MMPsには十数種類のMMPが存在することが知られており健常人ではこれら酵素の発現は厳密に制御されているが、アルツハイマー、パーキンソン病、脳炎、潰瘍性大腸炎、アフタ性潰瘍、自己免疫性疾患(慢性関節リウマチ、クローン病、自己免疫性疾患における貧血)、変形性関節症、歯周病疾患、角膜潰瘍、ぶどう膜炎、各種水疱症(先天性表皮水疱症、後天性表皮水疱症、晚発性皮膚ポルフィリン症、類天疱瘡、尋常性天疱瘡)、難治性皮膚潰瘍(褐瘡、放射線治療患者における皮膚潰瘍、糖尿病患者における皮膚潰瘍、閉塞性動脈硬化症患者における皮膚潰瘍)、骨粗鬆症、ベーチェット病、血管新生(癌増殖に随伴する、リンパ腫、卵巣癌、転移および浸潤)、悪液質、各種感染症(マラリア、C型肝炎、HIV感染症、結核、敗血症)、多発性硬化症、乾癬、糖尿病、分裂病、うつ病などの場合、MMPsの異常亢進が見られ、これらが細胞外マトリックスの破壊に関与していると考えられている; 文献[D.Brown et al., Current Eye Research, 12, 571(1993) / Y. Okada et al., Virchow Archiv B Cell Pathol., 59, 305(1990) / W.G.Stetler-Stevenson, Cancer and Metastasis Reviews, 9, 289(1990) / H.Birkedal-Hansen et al., Critical Reviews in Oral Biology and Medicine, 4(2), 197(1993)]。

一方、TNF- α は分子量26Kの膜結合型前駆体として產生され、細胞外への放出

が過度の場合、敗血症、慢性関節リウマチ等の疾病を引き起こすと考えられている。近年、TNF- α の放出を引き起こす酵素（TNF- α 変換酵素）がメタロプロテイナーゼであり、MMPs阻害剤によりその活性が制御されることが報告された [A. J. H. Gearing et al., Journal of Leukocyte Biology, 57, 774(1995), K. M. Mohler et al., Nature, 370, 218(1994), G. M. McGeehan et al., Nature, 370, 558(1994)]。

【0003】

したがって、上記の如き疾患の場合には、これら酵素の作用を阻害することが有効な治療手段となる。従来、MMPs阻害作用を有する化合物としては、リン酸誘導体、ヒドロキサム酸誘導体、メルカブト基を有する誘導体およびカルボキシル基を有する誘導体の4系統に分類される化合物が知られている。特にヒドロキサム酸誘導体に関しては様々な骨格を有する化合物が提案されており（米国特許第4599361号明細書、欧州特許出願公開第575844 A2号明細書、米国特許第5412145号明細書、国際公開第92/13831号、米国特許第5183900号明細書、国際公開第94/02447号、欧州特許出願公開第606046 A1号明細書および英国特許出願公開第2268933A号明細書参照）、これら多くの化合物は、各種MMPsに対して高い阻害活性を有している。これに対し、国際公開第96/33968号には、問題であった水に対する溶解性を飛躍的に向上せしめた化合物が開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

医薬を投与する場合、例えば、注射剤などでは患者に対する負担が大きいばかりでなく、患者自らによる薬物の摂取の上からはその簡易性等の面で大きな問題を有している。さらに組織分解に関する疾病は、慢性化している場合が多く長期に渡って薬物を適用しなければならない。こうした場合経口投与が最も適した投与ルートと考えられる。しかし、従来化合物ではこの様な経口的に薬物を適用することは困難であり、治療剤として有効に利用されていない現状にある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはMMPsに対して高い阻害活性を有するヒドロキサム酸誘導体に

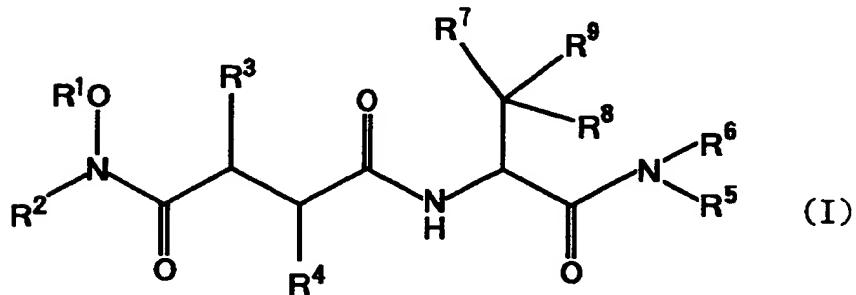
着目し、その利用性を高めるため、銳意研究を行った。その結果、高いメタロプロテイナーゼ阻害活性を有しているばかりでなく、上記の化合物群と比較して飛躍的に経口吸収性などの生体での薬物の利用性や生物活性を向上せしめた新規なヒドロキサム酸誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、

〔1〕 下記一般式(I)：

【化16】



〔式中、R¹は、水素、置換されていてもよいアラルキル基、3個の置換分を有するシリル基、テトラヒドロピラニル基、置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、または水酸基の保護基を表し、

R²は、水素、置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、またはアミノ基の保護基を表し、

R³は、水素、水酸基、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R⁴は、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R⁵及びR⁶は、同一又は異なっていてよく、水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい複素環式

基、またはアミノ基の保護基を表すか、あるいはR⁵及びR⁶はそれらの結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環式基を表し、

R⁷は、水素、水酸基、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R⁸は、水素、水酸基、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R⁹は、水素、水酸基、アミノ基、または-X-Y基を表し、

Xは、置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキレン基、または置換されていてもよいフェニレン基を表し、

Yは、-A-B基または-B基を表し、

Aは、置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキレン基、酸素、硫黄、イミノ基、または置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキレンイミノ基を表し、

Bは、水素、アミノ基、アミジノ基、アシルイミドイル基、置換されていてもよいイミダゾリル基、保護されていてもよいビスホスホノメチリジン基、または保護されていてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す】

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物；

【0007】

[2] 上記[1]記載の一般式(I)において、

R¹及びR²は、水素であり、

R³は、(C₁-C₉)アルキル基、(C₃-C₇)シクロアルキル置換(C₁-C₄)低級アルキル基、水酸基、アミノ置換(C₁-C₆)アルキル基、フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、グアニド置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、アミノ置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、カルボキシ置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、カルバモイル置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、ヒドロキシ置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、グアニド置換(C₁-C₄)低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、保護されていてもよいアミノ置換(C₁-C₄)低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、ヒドロキシ置換(C₁-C₄)低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基、(C₁-C₄)低級アルコキシカルボニル置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキ

レン基、(C₁-C₄) 低級アルキルイミノ置換(C₁-C₆) アルキル基、(C₁-C₄) 低級アシルイミドイルイミノ置換(C₁-C₆) アルキル基、アリールメチレンイミノ置換(C₁-C₆) アルキル基、窒素含有複素環式基で置換されている(C₁-C₄) 低級アルキルイミノ置換(C₁-C₆) アルキル基、窒素含有複素環式基で置換されている(C₁-C₄) 低級アルキル基、酸素含有直鎖又は分枝鎖(C₁-C₈) アルキル基、アリールスルホンアミド置換(C₁-C₄) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄) 低級アルキレン基、アルキルスルホンアミド置換(C₁-C₄) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄) 低級アルキレン基、アリールオキシ置換(C₁-C₄) 低級アルキル基、またはヒドロキシ置換(C₁-C₈) アルキル基であり、

R⁴は、(C₃-C₉) アルキル基、ヒドロキシ置換(C₃-C₈) アルキル基、または置換されていてもよいアリール(C₁-C₄) 低級アルキレン基であり、

R⁵は、(C₁-C₄) 低級アルキル基、(C₃-C₇) シクロアルキル基、モノあるいはジ(C₁-C₄) 低級アルキルアミノ置換(C₁-C₄) 低級アルキル基、カルボキシ置換(C₁-C₄) 低級アルキル基、ヒドロキシ置換(C₁-C₆) アルキル基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C₁-C₁₁) アルキル基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C₁-C₁₁) アルキル基、または窒素含有複素環式基であり、

R⁶は、水素であり、

R⁷は、水素、または(C₁-C₄) 低級アルキル基であり、

R⁸は、水素、または(C₁-C₄) 低級アルキル基であり、

R⁹は、水素、水酸基、アミノ基、または-X-Y 基であり、

X は、(C₁-C₆) アルキレン基、またはフェニレン基であり、

Y は、-A-B基または-B 基であり、

B は、水素、アミノ基、アミジノ基、(C₁-C₄) 低級アシルイミドイル基、置換されていてもよいベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラ(C₁-C₄) 低級アルキルビスホスホノメチリジン基、トリ(C₁-C₄) 低級アルキルビスホスホノメチリジン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または(C₁-C₄) 低級アルキル置換イミダゾール-3-イル基で、

A は、(C₁-C₄) 低級アルキレン基、イミノ基、または(C₁-C₄) 低級アルキレン

イミノ基である、上記〔1〕記載の化合物；

【0008】

〔3〕 上記〔1〕記載の一般式(I)において、

R^1 及び R^2 は、水素であり、

R^3 は、水酸基、メチル基、イソブチル基、アミノトリメチレン基、フェニルトリメチレン基、グアニドフェニルトリメチレン基、アミノフェニルトリメチレン基、ヒドロキシフェニルトリメチレン基、カルボキシフェニルトリメチレン基、カルバモイルフェニルトリメチレン基、アミノメチレンフェニルトリメチレン基、グアニドメチレンフェニルトリメチレン基、ヒドロキシメチレンフェニルトリメチレン基、アミノメチレンベンジル基、トルエンスルホンアミドメチレンベンジル基、メタンスルホンアミドメチレンベンジル基、イソブチルイミノメチレンベンジル基、フタルイミドメチレンベンジル基、フェノキシエチレン基、アミノペンタメチレン基、アセトイミドイルイミノペンタメチレン基、イソブチルイミノペンタメチレン基、ピリジルメチレンイミノペンタメチレン基、メトキシカルボニルフェニルトリメチレン基、エトキシエトキシエチレン基、ヒドロキシオクタメチレン基、ブトキシエチレン基、iso-ブチロキシエチレン基、モルホリノトリメチレン基、(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)トリメチレン基、シクロヘキシルトリメチレン基、またはピペリジノトリメチレン基であり、

R^4 は、ナフチルメチレン基、フェニルトリメチレン基、イソブチル基、tert-ブチル基、イソプロピル基、またはヒドロキシオクタメチレン基であり、

R^5 は、メチル基、シクロプロピル基、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチレン基、2-カルボキシエチレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、テトラベンジル6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、ピペリジル基、またはモルホリニル基であり、

R^6 は、水素であり、

R^7 は、水素、またはメチル基であり、

R^8 は、水素、またはメチル基であり、

R^9 は、水素、水酸基、アミノ基、または $-X-Y$ 基であり、
 X は、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタ
メチレン基、ヘキサメチレン基、またはフェニレン基であり、
 Y は、 $-A-B$ 基または $-B$ 基であり、
 B は、アミノ基、アミジノ基、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基
、ベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラエチルビスホスホ
ノメチリジン基、トリエチルビスホスホノメチリジン基、テトラメチルビスホスホ
ノメチリジン基、トリメチルビスホスホノメチリジン基、ビスホスホノヒドロキ
シメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または
2-メチルイミダゾール-3-イル基で、
 A は、イミノ基、メチレンイミノ基またはメチレン基である

上記〔1〕記載の化合物；

【0009】

〔4〕 上記〔1〕記載の一般式（I）で表される化合物、またはその製薬
学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的
に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物；

〔5〕 上記〔1〕記載の一般式（I）で表される化合物、またはその製薬
学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を含有する
ことを特徴とするメタロプロティナーゼ阻害剤；

〔6〕 メタロプロティナーゼが、マトリックスメタロプロティナーゼ類に
属するものの一つであり、マトリックスメタロプロティナーゼ阻害剤であること
を特徴とする上記〔5〕記載の阻害剤；

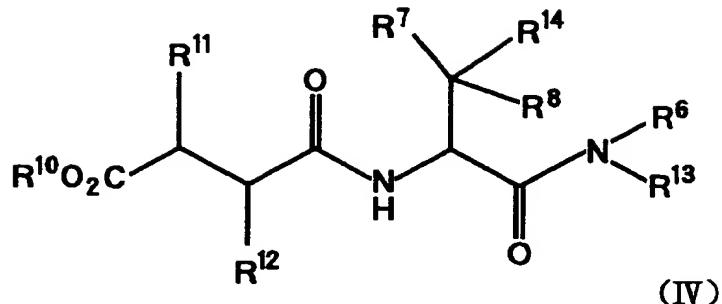
〔7〕 メタロプロティナーゼが、腫瘍壞死因子- α （TNF- α ）変換酵
素に属するものの一つであり、TNF- α 変換酵素阻害剤であることを特徴とす
る上記〔5〕記載の阻害剤；

〔8〕 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、上記〔1〕記載
の一般式（I）の化合物を使用すること；

【0010】

〔9〕 下記一般式(IV)：

【化17】



で表される化合物のエステル部位をアミド結合含有部位に変換し、所望により R¹¹、R¹²、R¹³ 及びR¹⁴ を目的の官能基である R³、R⁴、R⁵及びR⁹にそれぞれ変換するか、あるいは上記一般式(IV)で表される化合物を、所望により R¹¹、R¹²、R¹³ 及びR¹⁴ を目的の官能基であるR³、R⁴、R⁵及びR⁹にそれぞれ変換し、ついでそのエステル部位をアミド結合含有部位に変換することを特徴とする、上記〔1〕記載の一般式(I)で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物の製造方法

〔式中、R¹～R⁹は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、

R¹⁰ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、またはカルボキシル基の保護基を表し、

R¹¹ は、上記R³と同意義のもの、あるいは保護された水酸基、保護されたグアニド置換フェニル(C₁～C₄) 低級アルキレン基、保護されたアミノ置換フェニル(C₁～C₄) 低級アルキレン基、ニトロ置換フェニル(C₁～C₄) 低級アルキレン基、保護されたアミノ置換(C₁～C₆) アルキル基、ニトロ置換(C₁～C₆) アルキル基、保護されたカルボキシ置換フェニル(C₁～C₄) 低級アルキレン基、保護されたヒドロキシ置換フェニル(C₁～C₄) 低級アルキレン基、保護されたグアニド置換(C₁～C₄) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁～C₄) 低級アルキレン基、保護されたアミノ置換(C₁～C₄) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁～C₄) 低級アルキレン基、保護されたヒドロキシ置換(C₁～C₄) 低級アルキル基で置換されているフ

エニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護されたカルボキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基で置換されているフェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基、保護された水酸基を含有する直鎖又は分枝鎖(C_1-C_8) アルキル基、またはシアノ置換フェニル(C_1-C_4) 低級アルキレン基を表し、

R^{12} は、上記 R^4 と同意義のもの、あるいは保護されたヒドロキシ置換(C_1-C_8) アルキル基を表し、

R^{13} は、上記 R^5 と同意義のもの、あるいは保護されたカルボキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基、保護されたヒドロキシ置換(C_1-C_4) 低級アルキル基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C_1-C_{11}) アルキル基、または保護された窒素含有複素環式基を表し、

R^{14} は、上記 R^9 と同意義のもの、保護されたアミノ基、保護された水酸基、-X-E 基 あるいは -X-A-E 基（ここで X 及び A は、前記と同意義であり、E は、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ(C_1-C_{11}) アルキル基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミジノ基、保護された低級アシリイミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジン基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または保護された(C_1-C_{11}) アルキル置換イミダゾール-3-イル基を表す）を表す]；

【0011】

[10] 上記 [9] 記載の一般式 (IV) において、

R^{10} は、(C_1-C_6) アルキル基、ベンジル基、置換されたベンジル基、フェナシル基、または2,2,2-トリクロロエチル基を表し、

R^{11} は、 R^3 と同意義のもの、あるいは保護されたグアニドフェニルトリメチレン基、保護されたアミノフェニルトリメチレン基、ニトロフェニルプロピレン基、保護されたアミノトリメチレン基、ニトロトリメチレン基、保護されたヒドロキシフェニルトリメチレン基、保護されたカルボキシフェニルトリメチレン基、保護されたアミノメチレンフェニルトリメチレン基、保護されたグアニドメチレンフェニルトリメチレン基、保護されたヒドロキシメチレンフェニルトリメチレン基、保護されたアミノメチレンベンジル基、シアノフェニルトリメチレン基、

保護されたアミノペンタメチレン基、シアノベンジル基、保護されたヒドロキシオクタメチレン基、またはニトロペンタメチレン基を表し、

R^{12} は、 R^4 と同意義のもの、あるいは保護されたヒドロキシオクタメチレン基を表し、

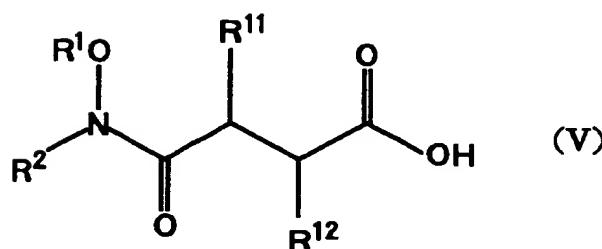
R^{13} は、 R^5 と同意義のもの、あるいは保護された2-カルボキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、または保護された6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基を表し、

R^{14} は、 R^9 と同意義のもの、保護されたアミノ基、保護された水酸基、-X-F基あるいは-X-A-F基（ここでX及びAは、前記と同意義であり、Fは、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシメチレン基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミジノ基、保護されたアセトイミドイル基、保護されたプロピオニミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジンイミノ基、または保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す）である、上記〔9〕記載の製造方法；

【0012】

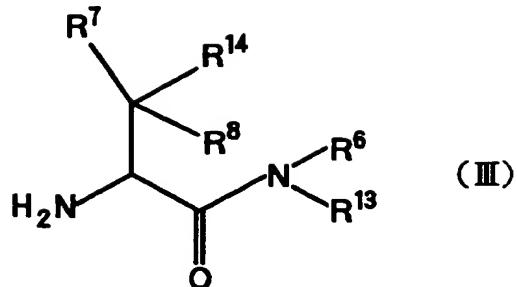
〔11〕 下記一般式(V)：

【化18】



で表されるヒドロキサム酸骨格含有のコハク酸誘導体と、下記一般式(III)：

【化19】

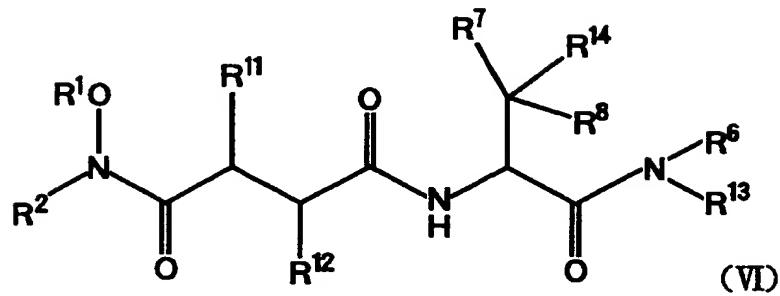


(III)

で表されるアミン誘導体とを反応させ、得られた下記一般式 (VI) :

【0013】

【化20】



(VI)

で表される化合物を得、必要に応じて R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} を目的とする官能基である R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^9 にそれぞれ変換することを特徴とする、上記〔1〕記載の一般式 (I) で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物の製造方法

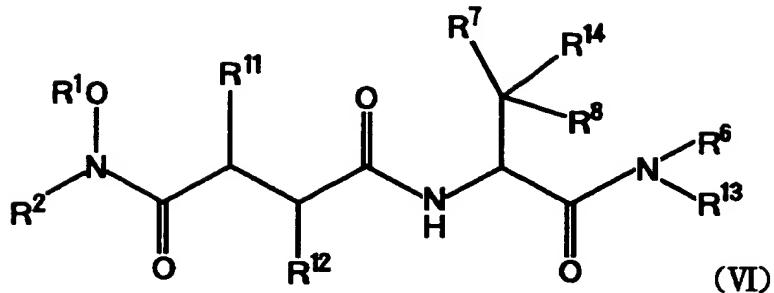
〔式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^9$ は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、

$\text{R}^{11} \sim \text{R}^{14}$ は、上記〔9〕記載のものと同意義を有する〕；

【0014】

〔12〕 下記一般式(VI)：

【化21】



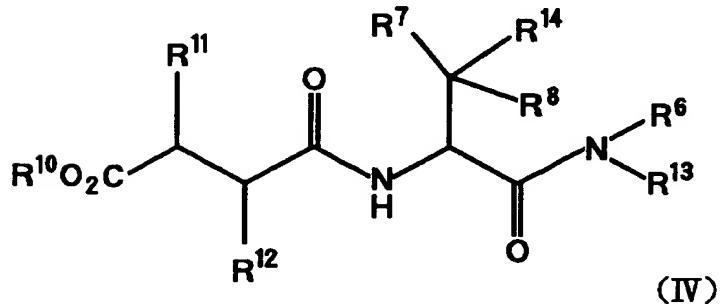
〔式中、R¹、R²、R⁶～R⁸は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、R¹¹～R¹⁴は、上記〔9〕記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその塩；

【0015】

〔13〕 下記一般式(IV)：

【化22】



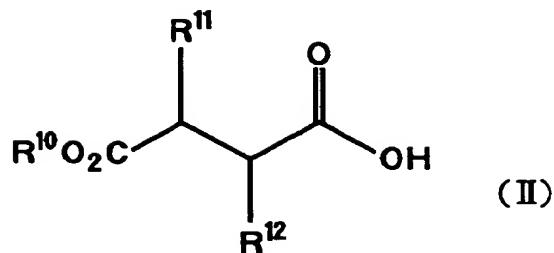
〔式中、R⁶～R⁸は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、R¹⁰～R¹⁴は、上記〔9〕記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその塩；

【0016】

〔14〕 下記一般式(II)：

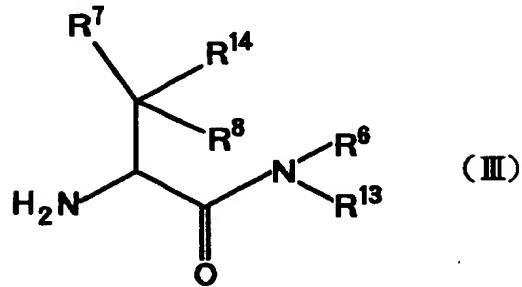
【化23】



で表されるコハク酸誘導体と、下記一般式(III)：

【0017】

【化24】

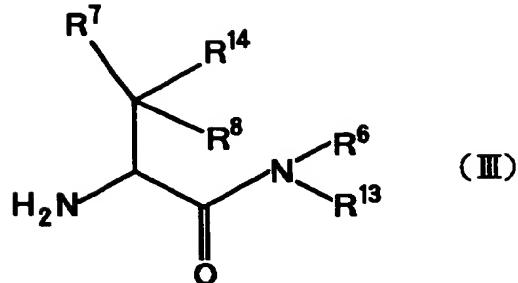


で表されるアミン誘導体とを反応させることを特徴とする、上記〔9〕記載の一般式(IV)で表される化合物、またはその塩の製造方法

〔式中、R⁶～R⁸は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、R¹⁰～R¹⁴は、上記〔9〕記載のものと同意義を有する〕；及び

[15] 下記一般式(III)：

【化25】



[式中、R⁶～R⁸は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、R¹³及びR¹⁴は、上記〔9〕記載のものと同意義を有する]
で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物を提供する。

【0018】

別の態様では、本発明は、

〔16〕 一般式(I) [式中、R¹は水素または水酸基の保護基を表し、R²は水素またはアミノ基の保護基を表し、R³は水素、水酸基、未置換又は置換の(C₁-C₆)アルキル基、未置換又は置換のアリール(C₁-C₆)アルキレン基を表し、R⁴は、未置換又は置換の(C₁-C₆)アルキル基、未置換又は置換のアリール(C₁-C₆)アルキレン基を表し、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素、未置換又は置換の(C₁-C₁₁)アルキル基、(C₃-C₆)シクロアルキル基又はヘテロサイクリル基を表し、R⁷は、水素、水酸基、未置換又は置換の(C₁-C₆)アルキル基、未置換又は置換のアリール(C₁-C₆)アルキレン基を表し、R⁸は、水素、水酸基、未置換又は置換の(C₁-C₆)アルキル基、未置換又は置換のアリール(C₁-C₆)アルキレン基を表し、R⁹は、水素、水酸基、アミノ基、または-X-Y基を表し、Xは(C₁-C₆)アルキレン基またはフェニレン基を表し、

Yは-A-B 基または-B 基を表し（ここでA は、(C₁-C₆) アルキレン基、イミノ基または(C₁-C₆) アルキレンイミノ基を表し、B は、水素、アミノ基、アミジノ基、アシルイミドイル基、未置換又は置換のイミダゾリル基、保護されてもよいビスホスホノメチリジン基または保護されてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す]で表される化合物、またはその立体異性体、並びに製薬学的に許容されるその塩或いは溶媒和物；

【0019】

[17] 前記一般式(I)において、R¹及びR²が水素であり、R³が水酸基、メチル基、イソブチル基、アミノトリメチレン基、3-フェニルトリメチレン基、p-グアニドフェニルトリメチレン基、p-アミノフェニルトリメチレン基、p-ヒドロキシフェニルトリメチレン基、p-カルボキシフェニルトリメチレン基、■-カルボキシフェニルトリメチレン基、p-アミノメチレンフェニルトリメチレン基、p-グアニドメチレンフェニルトリメチレン基、p-ヒドロキシメチレンフェニルトリメチレン基、p-アミノメチレンベンジル基、■-アミノメチレンベンジル基、o-アミノメチレンベンジル基、p-トルエンスルホンアミドメチレンベンジル基、p-メタンスルホンアミドメチレンベンジル基、p-イソブチルイミノメチレンベンジル基、p-フタルイミドメチレンベンジル基、フェノキシエチレン基、o-アミノメチレンフェニルトリメチレン基、アミノペンタメチレン基、アセトイミドイルイミノペンタメチレン基、イソブチルイミノペンタメチレン基、(ピリジン-4-イル)メチレンイミノペンタメチレン基、p-メトキシカルボニルフェニルトリメチレン基、エトキシエトキシエチレン基、8-ヒドロキシオクタメチレン基、n-ブトキシエチレン基、iso-ブチロキシエチレン基、■-メトキシカルボニルフェニルトリメチレン基、p-カルバモイルフェニルトリメチレン基、モルホリノトリメチレン基、またはピペリジノトリメチレン基であり、

R⁴がイソブチル基、tert-ブチル基、イソプロピル基、または8-ヒドロキシオクタメチレン基であり、

R⁵がメチル基、シクロプロピル基、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチレン基、2-カルボキシエチレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロ

キシヘキサメチレン基、テトラベンジル 6,6- ピスホスホノ-6- ヒドロキシヘキサメチレン基、ピペリジル基またはモルホリニル基であり、

R^6 が水素であり、

R^7 は、水素、またはメチル基であり、

R^8 は、水素、またはメチル基であり、

R^9 は、水素、水酸基、アミノ基、または -X-Y 基であり、

X がメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基またはフェニレン基であり、

Y におけるB が、アミノ基、アミジノ基、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、ピスホスホノメチリジン基、テトラエチルビスホスホノメチリジン基、トリエチルビスホスホノメチリジン基、テトラメチルビスホスホノメチリジン基、トリメチルビスホスホノメチリジン基、ピスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、2-メチルイミダゾール-3- イル基であり、

Y=-A-B である場合、A はイミノ基、メチレンイミノ基、メチレン基である上記

[16] 記載の化合物；

【0020】

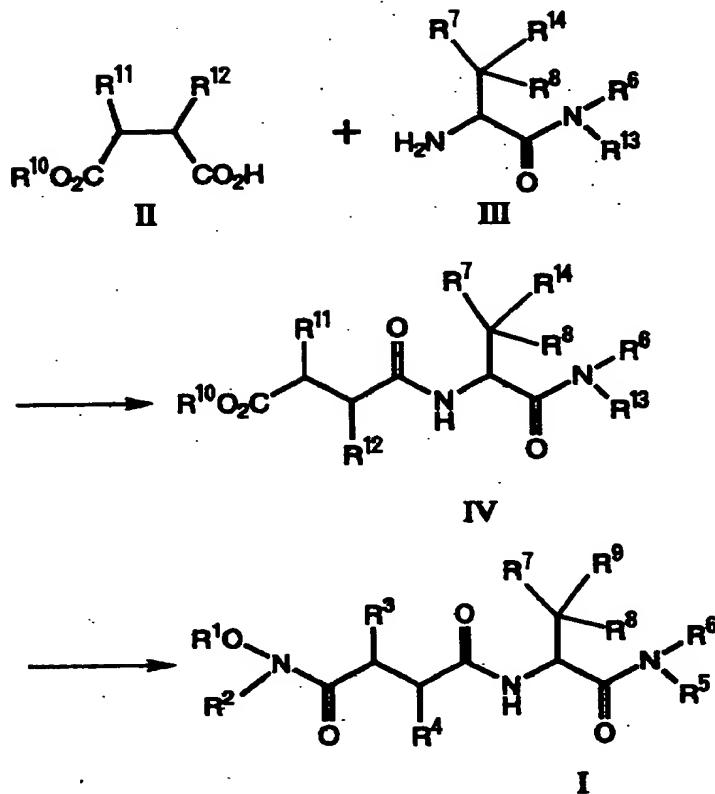
[18] 前記一般式(I) で表される化合物、またはその立体異性体、並びに製薬学的に許容されるその塩或いは溶媒和物から選択された一種または二種以上の化合物を有効成分として含有しマトリックスメタロプロテイナーゼ類(MMPs) 及び、又は腫瘍壞死因子- α (TNF- α) 変換酵素の活性を阻害することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤；

[19] 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、前記一般式(I) で表される化合物を含むマトリックスメタロプロテイナーゼ類(MMPs) 及び／又は腫瘍壞死因子- α (TNF- α) 変換酵素の活性を阻害することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤を使用すること；

【0021】

[20] 前記一般式(I)の化合物の製造法であって、

【化26】



【0022】

(i) 一般式(II)のコハク酸誘導体と一般式(III) のアミン誘導体とを反応させ、一般式(IV)で表されるエステル化合物とした後、所望により R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} を目的の官能基である R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^9 にそれぞれ変換し、エステル部位をアミド化合物に変換するか、あるいは

(ii)一般式(II)のコハク酸誘導体と一般式(III) のアミン誘導体とを反応させ、一般式(IV)で表されるエステル化合物とした後、エステル部位をアミド化合物に変換し、所望により、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} を目的の官能基である R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^9 にそれぞれ変換することを特徴とする一般式(I) で表される化合物またはその立体異性体、並びに製薬学的に許容されるその塩あるいは溶媒和物の製造法

(式中、 $R^1 \sim R^9$ は前記と同意義であり、

R^{10} は、カルボキシル基の保護基 ((C_1-C_6) アルキル基、ベンジル基、置換ベンジル基、フェナシル基または2,2,2-トリクロロエチル基) を表し、

R^{11} は R^3 と同意義か、または保護されたp-グアニドフェニルトリメチレン基、保護されたp-グアニドメチレンフェニルトリメチレン基、保護されたp-アミノメチレンフェニルトリメチレン基、保護されたp-アミノメチレンベンジル基、保護されたo-アミノメチレンベンジル基、保護されたm-アミノメチレンベンジル基、保護されたアミノペンタメチレン基、ニトロペンタメチレン基、保護されたヒドロキシオクタメチレン基、保護されたp-ヒドロキシフェニルトリメチレン基、保護されたp-アミノフェニルトリメチレン基、ニトロフェニルプロピレン基、保護されたアミノトリメチレン基、ニトロトリメチレン基を表し、

R^{12} は R^4 と同意義か、または保護されたヒドロキシオクタメチレン基を表し、

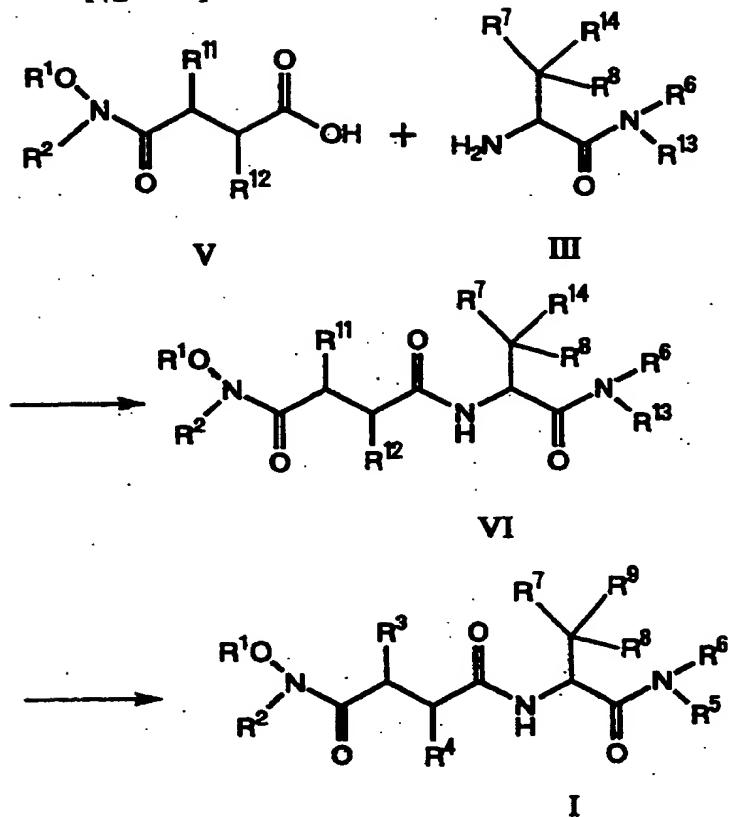
R^{13} は R^5 と同意義か、または保護された2-カルボキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、保護された2-ヒドロキ-1-メチルエチレン基、保護された6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基を表し、

R^{14} は R^9 と同意義か、-X-G基または-X-A-G基を表す（ここで X及びA は前記と同意義であり、G はニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシメチレン基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミジノ基、保護されたアセトイミドイル基、保護されたプロピオニミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジン基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す）；及び

【0023】

[21] 前記一般式(I)の化合物の製造法であって、

【化27】



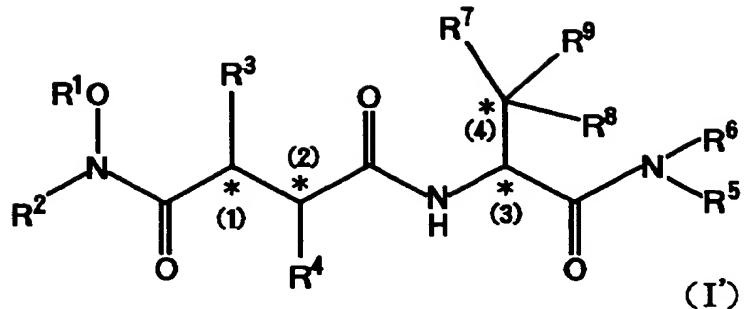
保護されたヒドロキサム酸骨格を有するコハク酸誘導体(V)と一般式(III)のアミン誘導体とを反応させ、一般式(VI)で表される保護された前駆体とした後、所望により R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} を目的の官能基である R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^9 にそれぞれ変換することを特徴とする一般式(I)で表される化合物またはその立体異性体、並びに製薬学的に許容されるその塩あるいは溶媒和物の製造法
(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^9$ 及び $\text{R}^{11} \sim \text{R}^{14}$ は前記と同意義である)を提供する。

【0024】

上記一般式(I)の化合物のうちには、下記の式で示されるように、*で示された光学活性炭素が存在することは明らかである。かくして、本発明の化合物の概念の範囲には、上記〔1〕記載の化合物の幾何異性体、立体異性体、各光学活性体、ラセミ体、互変異性体の他、その代謝誘導体が含まれることは理解されね

ばならない。

【化28】



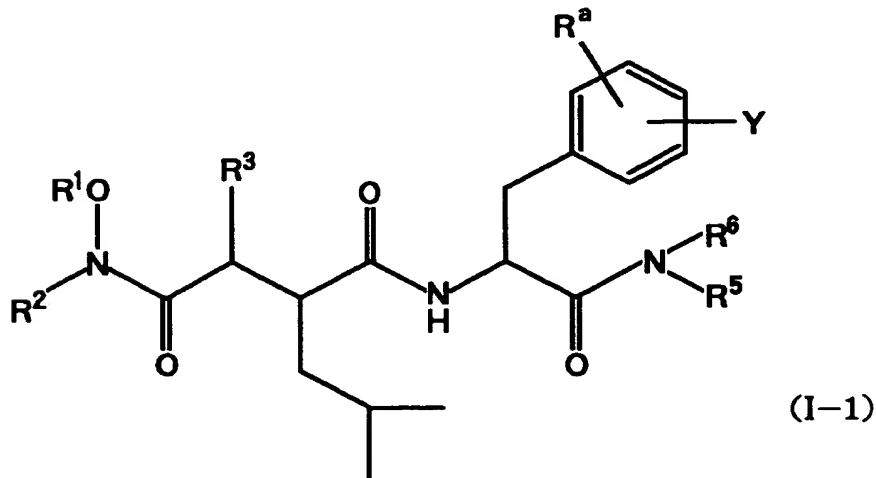
本発明の好ましい態様の一つにおいては、上記化合物(I')において*で示された光学活性炭素のうち、(1)及び(4)の炭素ではR配置又はS配置のもの、(2)の炭素ではS配置のもの、そして(3)の炭素ではS配置のものが挙げられる。

【0025】

別の態様では、本発明は、

〔22〕 下記一般式(I-1)：

【化29】



[式中、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 、 R^6 及びYは、上記〔1〕記載のものと同意義を有するものであり、そのうち R^3 は、好ましくは水素、水酸基、または置換されていてもよいアリール($C_{1\sim 6}$)アルキレン基であり、Yが-A-B基である場合の-A-基のうち特に好ましいものとしては、($C_{1\sim 6}$)アルキレンイミノ基、またはイミノ基で、-B基のうち特に好ましいものとしては、水素、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、アミジノ基、またはビスホスホノメチリジン基であり、Yが-B基である場合の-B基のうち特に好ましいものとしては、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、またはアミジノ基であり、 R^a は、水素又は上記〔1〕記載の置換基Xにおける置換されていてもよいフェニレン基の当該置換基と同意義を有するものである]で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物；

【0026】

〔23〕 上記〔22〕記載の一般式(I-1)で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物；

〔24〕 上記〔22〕記載の一般式(I-1)で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を有効成分として含有することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤；

〔25〕 メタロプロテイナーゼが、マトリックスメタロプロテイナーゼ類に属するものの一つであり、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であることを特徴とする上記〔24〕記載の阻害剤；

〔26〕 メタロプロテイナーゼが、腫瘍壞死因子- α (TNF- α)変換酵素に属するものの一つであり、TNF- α 変換酵素阻害剤であることを特徴とする上記〔24〕記載の阻害剤；及び

〔27〕 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、上記〔24〕記載の一般式(I-1)の化合物を使用することを提供する。

【0027】

さらに別の態様では、本発明は、

〔28〕 下記一般式（I-2）：

【化30】



〔式中、R¹～R³、R⁵、R⁶及びYは、上記〔1〕記載のものと同意義を有するものであり、〔未置換又は置換アルキレン〕基の置換基は、上記〔1〕記載の置換基Xにおける置換されていてもよいアルキレン基の当該置換基と同意義を有するものである〕で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物；

【0028】

〔29〕 上記〔28〕記載の一般式（I-2）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物；

〔30〕 上記〔28〕記載の一般式（I-2）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を有効成分として含有することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤；

〔31〕 メタロプロテイナーゼが、マトリックスメタロプロテイナーゼ類に属するものの一つであり、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であることを特徴とする上記〔30〕記載の阻害剤；

〔32〕 メタロプロテイナーゼが、腫瘍壞死因子- α （TNF- α ）変換

酵素に属するものの一つであり、TNF- α 変換酵素阻害剤であることを特徴とする上記〔30〕記載の阻害剤；及び

〔33〕組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、上記〔28〕記載の一般式（I-2）の化合物を使用することを提供する。

【0029】

また別の態様では、本発明は、

〔34〕上記〔15〕記載の一般式（III）で表される化合物〔但し、式中、R⁶、R⁷及びR⁸は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、

R¹³は、水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい複素環式基、またはアミノ基の保護基を表すか、あるいはR⁶と共にそれらの結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環式基を表し、

R¹⁴は、水酸基、アミノ基、-X-G基または-X-A-G基を表す（ここでXは、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、Aは、置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキレン基、酸素、イミノ基、または置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキレンイミノ基を表し、Gは、保護されていてもよいビスホスホノメチリジン基、またはビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す）]

またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物；

【0030】

〔35〕上記〔34〕記載の一般式（III）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物の製造方法；

〔36〕上記〔34〕記載の一般式（III）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物；

〔37〕上記〔34〕記載の一般式（III）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を有効成分として含有することを特徴とする骨破壊抑制剤；

〔38〕 上記〔34〕記載の一般式(III)で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を有効成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症予防及び／または治療剤；及び

〔39〕 骨組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、上記〔34〕記載の一般式(III)の化合物を使用することを提供する。

【0031】

【発明の実施の形態】

上記一般式の化合物、特に一般式(I)、(IV)及び(VI)の化合物のR¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR¹⁰中、「置換されていてもよいアルキル基」は、1個以上の置換基（置換基としては下記で説明するようなものから選ばれることができる）で任意に置換されていてもよく、直鎖であるか、あるいは分岐鎖であってよく、その炭素数が、好ましくは1乃至20で、更に好ましくは1乃至12で、特に好ましくは1乃至9であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられる。

【0032】

上記一般式の化合物、特に一般式(I)、(IV)及び(VI)の化合物の中のR¹、R³、R⁴、R⁷、R⁸及びR¹⁰中、「置換されていてもよいアラルキル基」は、アリール部分及び／又はアルキレン部分が任意に1個以上の置換基（置換基としては下記で説明するようなものから選ばれることができる）で置換されていてもよく、アリール部分の炭素数は、好ましくは6乃至10で、更に好ましくは6であり、アルキレン部分の炭素数は、好ましくは1乃至8で、更に好ましくは1乃至4であり、該アルキレン部分は直鎖であるか、あるいは分岐鎖であってよく、代表的なアラルキル基としては、任意に置換されていてもよいフェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基（フェニル置換(C₁-C₄)低級アルキル基）が挙げられ、例えば、ベンジル、2-又は4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル等のような任意に置換されていてもよいベンジル、任意に置換されていてもよいフェネチル、

任意に置換されていてもよいフェニルトリメチレン、ナフチルトリメチレンなどが挙げられる。

【0033】

また、上記一般式(I)の化合物のR¹及びR²中、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」における「置換されていてもよいアルキル部分」は、上記R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸あるいはR¹⁰中の「置換されていてもよいアルキル基」と同様のものから選ばれるものであり、該「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、tert-ブチルオキシカルボニル基などの(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル基が挙げられる。

【0034】

上記一般式(I)の化合物のR¹及びR²中、「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」における「置換されていてもよいアラルキル部分」は、上記の「置換されていてもよいアラルキル基」と同様のものから選ばれるものであり、該「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジロキシカルボニル、2-又は4-ニトロベンジロキシカルボニル、4-メトキシベンジロキシカルボニル等のような任意に置換されていてもよいベンジロキシカルボニル及び任意に置換されていてもよいフェネチロキシカルボニルなどが挙げられる。

【0035】

上記一般式(I)の化合物のR¹中、「3個の置換分を有するシリル基」は、該置換分として、置換されていてもよいアルキル基及び/又は置換されていてもよいアリール基及び/又は置換されていてもよいアラルキル基を有するものが挙げられ、これらの置換分の「置換されていてもよいアラルキル基」は、上記のものと同様のものから選ばれるものである。また該置換分の「置換されていてもよいアルキル基」も、上記R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸あるいはR¹⁰中の「置換されていてもよいアルキル基」と同様のものから選ばれるものである。

【0036】

さらに、該置換分の「置換されていてもよいアリール基」は、上記 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 あるいは R^{10} の「置換されていてもよいアラルキル基」の「アリール部分」と同様のものから選ばれるものであり、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。該「3個の置換分を有するシリル基」の代表的なものとしては、例えば、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のようなトリアルキルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等のようなアルキルジアリルシリル基等が挙げられる。

【0037】

上記一般式(I)の化合物の中の R^5 及び R^6 の中、「置換されていてもよいシクロアルキル基」は、1個以上の置換基（置換基としては下記で説明するようなものから選ばれることができる）で任意に置換されていてもよく、単環式のものであるか、あるいは二環式などの複数の環の縮合した形態のものであってよく、その炭素数が、好ましくは3乃至10で、更に好ましくは3乃至7で、特に好ましくは3乃至6であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、[2.2.1]ビシクロヘプチル基等が挙げられる。

【0038】

上記一般式(I)の化合物の中の R^5 及び R^6 の中、「置換されていてもよい複素環式基」は、飽和あるいは不飽和のものであってよく、同一または異なる、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などを含有し、単環式のものであるか、あるいは二環式などの複数の環の縮合した形態のものであってよく、1個以上の置換基（置換基としては下記で説明するようなものから選ばれることができる）で任意に置換されていてもよい。該「置換されていてもよい複素環式基」としては、例えば、5-、6-または7-員環のものが挙げられ、代表的にはイミダゾール、ピラゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリミジン、ベンズイミダゾール、キナゾリン、ブテリジン、プリン、1,3-ジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼピン、インドール、キノリン、イソキノリン、モルホリン、ピペラジンなどが挙げられる。

また、 R^5 及び R^6 がそれらの結合する窒素原子と一緒にになって「置換されていてもよい複素環式基」を形成している場合には、それらの基は窒素原子を含有する單環式のものであるか、あるいは二環式などの複数の環の縮合した形態のものであってよく、飽和あるいは不飽和のものであってよく、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼビン、インドール、キノリン、イソキノリン、モルホリン、ピペラジンなどが挙げられる。

【0039】

上記一般式(I)及び(IV)の化合物の R^1 中の「水酸基の保護基」又は R^{11} 及び R^{14} 中の「保護された水酸基」の「保護基」は、有機合成の分野で当業者に公知のもの、例えば、ペプチド合成、ペニシリン合成、セファロスポリン合成、糖の合成などの分野で使用されたことがあるものから選ばれる。該「水酸基の保護基」および該「保護基」は、それを水で処理して除去可能なものの、水素添加分解して除去可能なものの、例えば、 $AlCl_3$ などのルイス酸触媒で除去可能なものの、亜鉛／酢酸で除去可能なものの、チオ尿素で除去可能なものの、酸又は弱塩基で除去可能なものなどが挙げられ、ベンジル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、アリロキシカルボニル、2-メトキシエトキシメチル、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリチルなどが挙げられる。該基としては、生物学的すなわち生理条件下（例えば、生体内酵素等による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、または化学的にヒドロキシル基を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。該「水酸基の保護基」および該「保護基」としては、上記「3個の置換分を有するシリル基」、「置換されていてもよいアルキル基」、テトラヒドロピラニル基、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」、「置換されていてもよいアルキロキシカルボニル基」などから選ばれたものも挙げられる。

【0040】

上記一般式(I)及び(IV)の化合物の R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{14} あるいはF中、「アミノ基の保護基」は、有機合成の分野で当業者に公知のもの、例えば、ペプチド合成、ペニシリン合成、セファロスポリン合成、糖の合成などの分野で使

用されたことがある保護基から選ばれる。該「アミノ基の保護基」は、それを水素添加分解して除去可能なもの、フッ化物で除去可能なもの、酸で除去可能なものなどが挙げられ、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、トリチル、tert-ブトキシカルボニル、例えば、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチルなどの任意にハロゲンで置換されていてもよい(C_1-C_6)脂肪族アシル、アリルオキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル、アリロキシカルボニル、2-メトキシエトキシメチルなどが挙げられる。該基としては、生物学的すなわち生理条件下(例えば、生体内酵素等による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に遊離のアミノ基、あるいはそのプロトン付加された形態のものを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。該「アミノ基の保護基」としては、上記「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」、「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」、「フルオレニルメチルオキシカルボニル基などから選ばれたものも挙げられる。

【0041】

上記「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアラルキル基」「置換されていてもよいシクロアルキル基」、及び「置換されていてもよい複素環式基」における置換基としては、上記したようなアルキル基、上記したようなアリール基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例えば、アミノ、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノなどのN-低級(C_1-C_4)アルキルアミノ、例えばフェニルアミノなどのN-アリールアミノ、例えばピリジルメチレンアミノ、ベンジルアミノなどのアラルキルアミノ、例えばモルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなどの脂環式アミノ、グアニジノなど)、アミジノ基、アシリイミドイル基(例えば、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基などの低級(C_2-C_5)アルカン酸から誘導されたもの、ベンズイミドイル基などの(C_7-C_{11})芳香族カルボン酸から誘導されたものなど)、ハロゲン(例、F, Cl, Brなど)、ニトロ、低級(C_1-C_4)アルコキシ基

(例、メチル、エチルなど)、低級(C_1-C_4)アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオなど)、カルボキシル基、低級(C_2-C_6)アルカノイルオキシ基、低級(C_1-C_6)アルコキシカルボニルオキシ基、水酸基が保護されていてもよいホスホノ基(該保護基としては、上記したような「水酸基の保護基」、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」及び「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」が挙げられる)などが挙げられる。

【0042】

上記一般式の化合物、特には一般式(I)及び(IV)の化合物の中のX、A及びBの中、「置換されていてもよい(C_1-C_6)アルキレン基」及び「置換されていてもよいフェニレン基」、そして「置換されていてもよい(C_1-C_6)アルキレンイミノ基」及び「置換されていてもよいイミダゾリル基」における置換基としては、上記「置換されていてもよいアルキル基」等における置換基として挙げられたもののうちから選ばれることができる。

【0043】

上記一般式の化合物、特には一般式(I)及び(IV)の化合物の中のBの中、「保護されていてもよいビスホスホノメチリジン基」及び「保護されていてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基」の保護基としては、上記したような「水酸基の保護基」、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」及び「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」が挙げられる。

【0044】

上記一般式の化合物、特には一般式(I)及び(IV)の化合物の中のBの中、「アシリイミドイル基」としては、上記したような例えば、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基などの低級(C_2-C_5)アルカン酸から誘導されたもの、ベンズイミドイル基などの(C_7-C_{11})芳香族カルボン酸から誘導されたものなどが挙げられる。

【0045】

上記一般式の化合物、特には一般式(IV)の化合物の中のR¹⁰中、「カルボキシル基の保護基」は、有機合成の分野で当業者に公知のもの、例えば、ペプチド合成、ペニシリン合成、セファロスポリン合成、糖の合成などの分野で使用されたことがある保護基から選ばれる。該「カルボキシル基の保護基」は、上記「水酸基の保護基」と同様なものの中から選んで使用することができ、それを水素添加、あるいは酸又は弱塩基などで処理して除去可能なものなどが挙げられ、上記した「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」及び「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」などの中から選んで使用することができる。

【0046】

上記一般式の化合物、特には一般式(IV)の化合物の中のR¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴及びF中、「保護された水酸基」、「保護されたグアニド置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基」、「保護されたアミノ置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基」、「保護されたアミノ置換(C₁-C₆)アルキル基」、「保護されたカルボキシ置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基」、「保護されたヒドロキシ置換フェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基」、「保護されたグアニド置換(C₁-C₄)低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基」、「保護されたアミノ置換(C₁-C₄)低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基」、「保護されたヒドロキシ置換(C₁-C₄)低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基」、「保護されたカルボキシ置換(C₁-C₄)低級アルキル基で置換されているフェニル(C₁-C₄)低級アルキレン基」、「保護された水酸基を含有する直鎖又は分枝鎖(C₁-C₈)アルキル基」、「保護されたヒドロキシ置換(C₁-C₈)アルキル基」、「保護されたカルボキシ置換(C₁-C₄)低級アルキル基」、「保護されたヒドロキシ置換(C₁-C₄)低級アルキル基」、「保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C₁-C₁₁)アルキル基」、「保護された窒素含有複素環式基」、「保護されたアミノ基」、「保護されたグアニド基」、「保護されたアミジノ基」、「保護された低級アシリイミドイル基」、

「保護されたベンズイミドイル基」、「保護されたビスホスホノメチリジン基」、「保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基」、または「保護された(C_1-C_{11})アルキル置換イミダゾール-3-イル基」におけるそれぞれの保護基は、上記した「水酸基の保護基」、「アミノ基の保護基」及び「カルボキシル基の保護基」の中からそれぞれ対応するものを選んで使用することができる。

【0047】

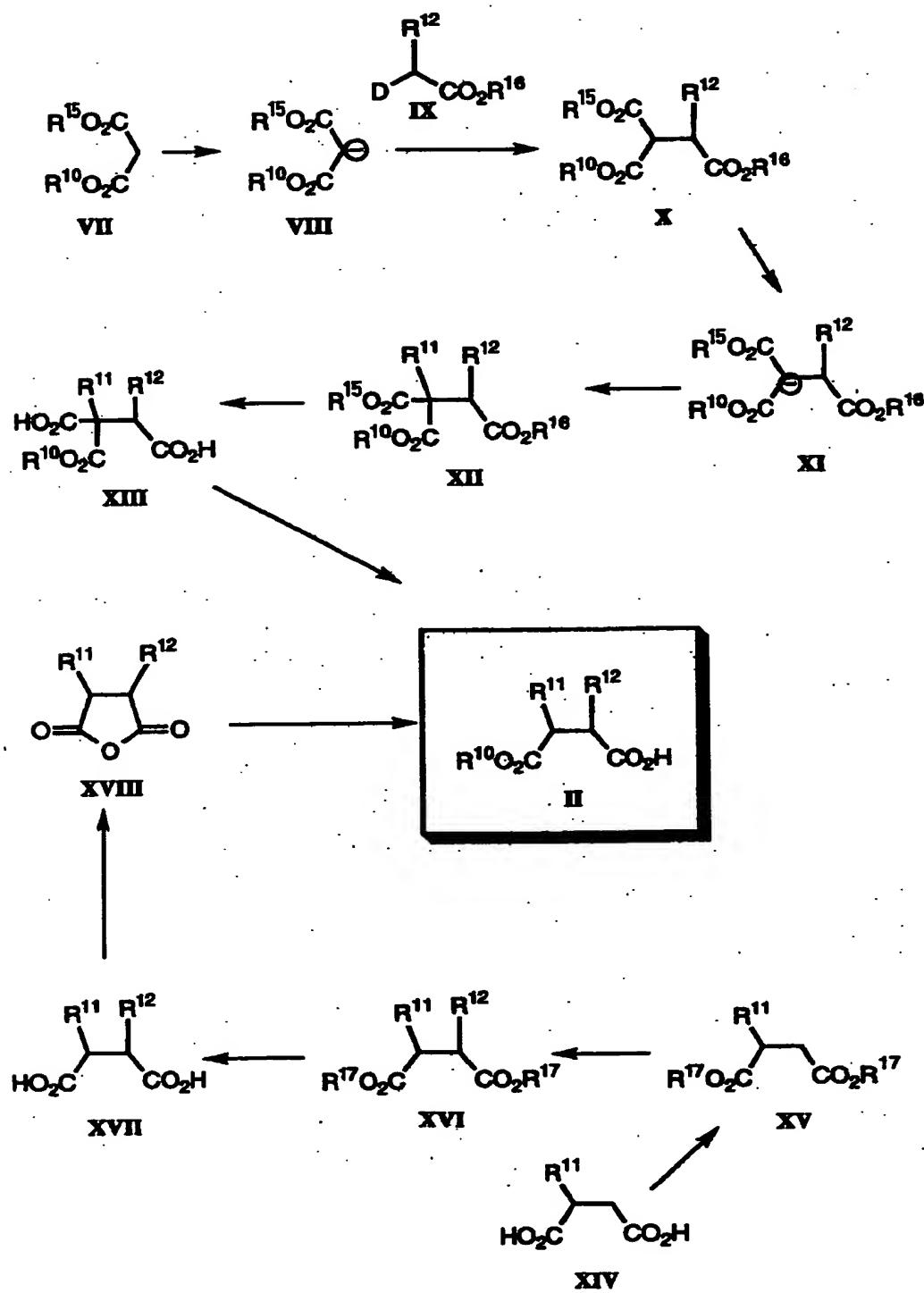
本発明の式(I)の化合物は2つの互変異性体として存在する場合もある。さらに本発明の化合物は、式(I)の化合物に不斉炭素が存在し、その炭素に関して立体異性体として存在する。本発明はそれら異性体の混合物も、それぞれ個々の立体異性体も含む。本発明の化合物は、各エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマーであってもよい。また、本発明の化合物は、その溶媒和物、酸付加塩であってよく、また置換基中にカルボキシル基を有するもの及び／又は水酸基を有するもの及び／又は置換されていてもよいアミノ基を有するもの、あるいはそれから誘導されたもののいかなるプロドラッグ体であってもよい。本発明の化合物のプロドラッグ体は、生体内で、代謝により、例えば、加水分解、酸化、還元、トランスエステル化などにより、一般式(I)の化合物などに変換しうるもののが含まれ、例えば、エステル、エーテル、アミド、アルコール、アミン誘導物が包含される。

【0048】

次に本発明に係る前記一般式(I)で表される化合物並びにその製造中間体の合成ルート図を示して詳細に説明する。以下の記述においては、多くの化学文献において慣用されている方法にならい、化合物名に対し、順次番号を付し、その化合物をその番号を持って表示するものとする。まず、製造中間体として有用な一般式(II)の化合物の製造法につき説明する。

【0049】

【化31】



(上記合成ルートにおいて、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、前記と同意義であり、 R^1 、 R^5 、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ同じかあるいは異なっていてよく、カルボキシル基の保護基、例えば置換されていてもよい(C_1-C_6) アルキル基、ベンジル基、置換ベンジル基、フェナシル基または2,2,2-トリクロロエチル基を表し、D はハロゲンなどの置換しうる基を表す。)

【0050】

一般式(VII) のマロン酸ジエステルを出発原料として、製造中間体として有用な一般式(II)の化合物を合成するルートは、 R^{11} が水素および水酸基を除く全ての場合に好適である。

一般式(X) の化合物は、D がハロゲンである α -ハロゲノカルボン酸エステル (IX) と一般式(VII) のマロン酸ジエステルをアニオン化した一般式(VIII)の化合物を反応させることにより得られる (ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、臭素が好ましい)。

該マロン酸ジエステル(VII) のアニオン化に使用する塩基としては、通常の反応に使用されるものが挙げられ、例えばアルカリ金属水素化物 (例えば、水素化ナトリウムなど)、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、アルカリ金属アルコラート (例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウム-tert-ブトキシド、カリウムエトキシドなど)などのアルコラート類等を用いることができるが、好ましくは水素化ナトリウムまたはカリウム-tert-ブトキシドである。

反応溶媒は不活性な有機溶媒を使用することができるが、例えば飽和炭化水素類 (例えば、n-ヘキサン等)、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン(THF)など)、芳香族炭化水素類 (例えば、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類 (例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMAc)等)、ハロゲン化炭化水素類 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等) 等を用いることができるが、好ましくはDMF である。

反応温度は通常 -78~50°C であり、好ましくは 0~20°C である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、30分~4 時間で充分であり、通常は1 時間~2 時間である。

【0051】

続いて化合物(VIII)を一般式(IX)の α -ハロゲンカルボン酸エステルと反応させるには、反応溶媒として不活性な有機溶媒を用いることができ、例えば、飽和炭化水素類（例えば、n-ヘキサン等）、エーテル類（例えば、THF等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が使用され、好ましくはDMFが挙げられる。反応温度は通常-10~50℃であり、好ましくは-5~0℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常2時間~24時間であり、好ましくは10時間~20時間である。

一般式(XII)の化合物は、一般式(X)の化合物をアニオン化体(XI)としハロゲン化(C_1-C_6)アルキル（好ましくはヨウ化メチルなどのヨウ化(C_1-C_6)アルキルである）、置換されたハロゲン化(C_1-C_6)アルキル（好ましくは1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ヨードプロパン、1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ヨードペンタン、1-テトラヒドロピラニルオキシ-8-ヨードオクタン、1-エトキシエトキシ-2-ヨードエタン、1-n-ブチルオキシ-2-ヨードエタン、1-iso-ブチルオキシ-2-ヨードエタン、1-フェノキシ-2-ヨードエタン、1-テトラヒドロピラニルオキシ-3-ヨードプロパンなどである）、ハロゲン化アルケニル（好ましくはシンナミルブロミド($C_6H_5-CH=CH-CH_2-Br$)、メタリルヨージド[$CH=C(CH_3)-CH_2-I$]などである）または置換されたハロゲン化アルケニル〔好ましくはニトロシンナミルブロミド($O_2N-C_4H_5-CH=CH-CH_2-Br$)、メトキシカルボニルシンナミルブロミド、1-メトキシカルボニルフェニル-3-ヨードプロパン、シアノシンナミルブロミド、1-シアノフェニル-3-ヨードプロパン、シアノベンジルブロミド、1-ベンジルオキシフェニル-3-ヨードプロパンなどである〕と反応させた後、所望により水素添加することにより製造できる。

【0052】

一般式(XI)の化合物の合成に使用する塩基としては、通常この種の反応に使用されるものが挙げられ、例えばLDA、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウムなど）、アルカリ金属アルコラート（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム

プロポキシド、カリウム-tert-ブトキシド、カリウムエトキシドなど)などのアルコラート類等が用いられ、好ましくは水素化ナトリウムが用いられる。

反応溶媒は不活性な有機溶媒を用いることができ、例えば、飽和炭化水素類(例えば、n-ヘキサン等)、エーテル類(例えば、THF等)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例えば、DMF、DMAc等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)等が用いられ、好ましくはDMFが挙げられる。反応温度は通常-10~50°Cであり、好ましくは10~30°Cである。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~4時間であり、好ましくは1時間~2時間である。

【0053】

これに続いてハロゲン化アルキルと反応させるには、反応溶媒は不活性な有機溶媒を使用することができ、例えば飽和炭化水素類(例えば、n-ヘキサン等)、エーテル類(例えば、THF等)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例えば、DMF、DMAc等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)等が用いられるが、好ましくはDMFである。反応温度は通常-10~100°Cであり、好ましくは-5~70°Cである。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常2時間~48時間であり、好ましくは10時間~20時間である。

さらに所望により水素添加し、一般式(XII)の化合物とするには、水素化触媒としてパラジウム炭素などのパラジウム触媒、白金等の触媒を使用することができるが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒などを使用することができ、例えばアルコール類(メタノール、エタノール等)、アミド類(例えば、DMF、DMAc等)、酢酸又は水を挙げることができ、それらの混合物も用いられ、好ましくはメタノールまたはエタノールである。反応温度は通常0~50°Cであり、好ましくは10~30°Cである。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間~24時間であり、好ましくは1時間~10時間である。

【0054】

一般式(XIII)の化合物は、一般式(XII)を脱エステル化することにより製造される。R¹⁰、R¹⁵、R¹⁶は前記と同意義であるが、一般式(XIII)の化合物を得るにはR¹⁰がtert-ブチル基、R¹⁵及びR¹⁶がベンジル基が好ましい。例えばR¹⁵及びR¹⁶がベンジル基の場合、水素添加によって脱エステル化出来る。

水素化触媒としては、パラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒などを使用することができ、例えばアルコール類(メタノール、エタノール等)、アミド類(例えば、DMF、DMAc等)、酢酸又は水を挙げることができ、それらの混合物も用いられ、好ましくはメタノールまたはエタノールである。反応温度は通常0～50℃であり、好ましくは10～30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～24時間であり、好ましくは1時間～10時間である。

【0055】

一般式(XIV)の化合物を出発原料として、製造中間体として有用な一般式(II)の化合物を合成するルートは、R³が水素または水酸基の場合に好適である。

一般式(XV)の化合物は、一般式(XIV)のコハク酸誘導体を(a)N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)等の縮合剤およびN,N-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、アルコール類と反応するか、(b)式(XVI)をナトリウム、カリウム、セシウム等の塩に変換後、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ベンジルと反応するか或いは、(c)塩化チオニルとアルコール類の複合体とを反応することにより製造できる。

例えば、一般式(XIV)の化合物と塩化チオニル-アルコール類複合体とを反応させる場合(c)では、使用するアルコール類は特に制限がなく、例えばメタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、フェナシルアルコール、2,2,2,-トリクロロエタノール等であり(好ましくは、メタノール、エタノール、iso-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコールであり、さらに好ましくは、iso-プロピルアルコールである。)、反応溶媒を兼ねて使用する。

反応温度は通常 -30~10°C であり、好ましくは -10~0 °C である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常5 時間~24時間であり、好ましくは10時間~15時間である。

【0056】

一般式(XVI) の化合物は、一般式(XV)のコハク酸ジエステルをアニオン化しメタリルヨージドと反応させた後、水素添加することにより製造できる。

該コハク酸ジエステル(XV)のアニオン化に使用する塩基としては、通常の反応に使用されるものが挙げられ、例えば、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウムなど）、LDA、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、アルカリ金属アルコラート（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウム-tert-ブトキシド、カリウムエトキシドなど）などのアルコラート類等を用いることができるが、好ましくはLDA である。反応溶媒は不活性な有機溶媒として、飽和炭化水素類（例えば、n-ヘキサン等）、エーテル類（例えば、THF 等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等を用いることができるが、好ましくはTHF である。反応温度は通常 -78~0 °C であり、好ましくは -70~-10 °C である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが30分~24時間であり、通常は4 時間~12時間である。

【0057】

この反応に続いてメタリルヨージドと反応させるには、反応溶媒として不活性な有機溶媒を使用することができ、例えば飽和炭化水素類（例えば、n-ヘキサン等）、エーテル類（例えば、THF 等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が使用され、好ましくはTHF である。反応温度は通常 -78~0 °C であり、好ましくは -70~-10 °C である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常2 時間~48時間であり、好ましくは10時間~20時間である。

さらに所望により水素添加し、一般式(XVI) の化合物とするには、水素化触媒

としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。

反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒を使用することができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水が用いられ、好ましくはメタノールである。反応温度は通常0～50℃であり、好ましくは10～30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間～24時間であり、好ましくは1時間～6時間である。

【0058】

一般式(XVII)の化合物は、一般式(XVI)の化合物を脱エステル化することにより製造できる。例えばR¹⁷がiso-プロピル基の場合、アルカリ加水分解によって脱エステル化できる。加水分解に使用する塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に制限はないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム等であり、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどである。

反応溶媒としては、反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、アルコール類、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、水、ケトン類（例えばアセトン等）等であり、好ましくはアルコール類、水、ジオキサン、アセトン又はこれらの混合溶媒である。反応温度は通常-20～150℃であり、好ましくは-10～100℃である。反応時間は通常5分～36時間であり、好ましくは、10分～24時間である。

【0059】

合成中間体として有用な一般式(II)の化合物は、(a)一般式(XIII)の化合物を脱炭酸するか、(b)一般式(XVII)のジカルボン酸から一般式(XVIII)の酸無水物を経由しアルコール類と反応させることにより製造できる。

(a) 一般式(XIII)の化合物を脱炭酸するには、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン等の三級アミンの存在下反応させる。反応溶媒

としては、不活性な有機溶媒を使用することができ、例えば飽和炭化水素類（例えば、n-ヘキサン等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）等が挙げられ、好ましくはトルエンである。

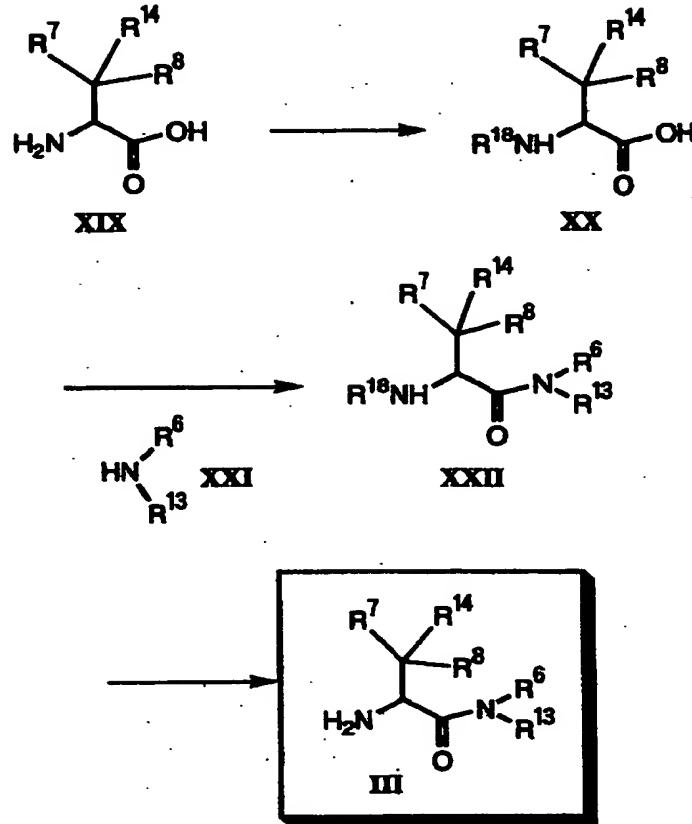
反応温度は通常70～150℃であり、好ましくは100～120℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5時間であり、好ましくは2時間～3時間である。

(b) 一般式(XVII)のジカルボン酸から一般式(XVIII)の酸無水物を経由して製造中間体(II)を製造する反応は、例えば、[J. Org. Chem., 47, 4928(1982)]を参考に実施できる。該酸無水物(XVIII)と反応させるアルコール類は、特に制限はないが、例えばメタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、フェナシルアルコール、2,2,2,-トリクロロエタノール等であり、好ましくはメタノール、エタノール、ベンジルアルコール、2,2,2-トリクロロエタノールである。

【0060】

次に、製造中間体(III)の製造法につき説明する。

【化32】



(上記合成ルートにおいて、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{13} 及び R^{14} は、前記と同意義であり、 R^{18} は、例えば *tert*-ブチルオキシカルボニル(Boc) 基、ベンジルオキシカルボニル(Z) 基又は置換ベンジルオキシカルボニル基等のアミノ基の保護基である。)

【0061】

製造中間体(III)において、 R^{14} が $-X-E$ 基あるいは $-X-A-E$ 基である場合、 E が(a) 保護されたビスホスホノメチリジン基、(b) 保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基および(c)置換イミダゾリルメチレン基である化合物は、 E がアミノ基、カルボキシル基およびヒドロキシメチレン基である一般式(XXII)の化合物よりそれぞれ製造できる。

例えば、(a) E が保護されたビスホスホノメチリジン基の場合、保護された 4'-アミノフェニルアラニンをオルトギ酸エチルなどのギ酸エステルおよび亜リン酸ジエチルなどの亜リン酸エステルと反応することにより製造できる [Phosphorus and Sulfur 11, 311(1981) 参照]。

(b) E が保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基の場合は、保護された 4'-カルボキシルフェニルアラニンを酸ハライドに変換後、トリベンジルホスファイトなどのホスファイト化合物と反応することにより製造できる [Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 113, 295(1996) 参照]。

さらに、(c) E が 置換イミダゾリルメチレン基である場合には、保護された 4'-ヒドロキシメチレンフェニルアラニンをメタンスルホニル化あるいは p-トルエンスルホニル化した後イミダゾール誘導体を反応させることにより製造できる [J. Med. Chem., 31, 2193(1988) 参照]。

【0062】

(a) 保護されたビスホスホノメチリジン基に変換する場合、例えば、4'-アミノフェニルアラニンをオルトギ酸エチルおよび亜リン酸ジエチルと混合加熱することにより得られるが、一般には無溶媒で行う。

反応温度は通常 100 ~ 180 °C であり、好ましくは 140 ~ 160 °C である。反応時間は使用する原料、反応温度などにより異なるが通常 1 時間 ~ 8 時間であり、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間である。

(b) 保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基の場合、保護された 4'-カルボキシルフェニルアラニンを酸ハライドに変換する反応は、例えば、チオニルクロリドまたはオキザリルクロリドと DMF を用いて調製される塩化ジメチルクロロホルムイミニウムと反応させることにより得られる。反応溶媒としては不活性なものを用いることができ、例えばアミド類（例えば、DMF 等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられる。反応温度は通常 -20 ~ 100 °C であり、好ましくは -5 ~ 80 °C である。反応時間は通常 5 分 ~ 24 時間であり、好ましくは 10 分 ~ 8 時間である。

続いて、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基に変換する場合、1

等量のプロトンドナー（好ましくは、アルコール、酢酸など）存在下トリアルキルホスファイトと反応させる。反応溶媒としては不活性なものを用いることができ、例えばアミド類（例えば、DMF等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられる。反応温度は通常-20～100℃であり、好ましくは-5～50℃である。反応時間は通常10分～24時間であり、好ましくは30分～8時間である。

【0063】

(c)中間体であるスルホニル化体は、保護された4'-ヒドロキシメチレンフェニルアラニンとスルホニル化剤を塩基存在下に加えることにより得られる。スルホニル化試薬としては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化アルキルスルホニル、ハロゲン化アリールスルホニルなどが挙げられ、例えば塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどが好ましく、塩基としてはトリアルキルアミンなどのアルキルアミン類、ピリジンなどの窒素含有複素環化合物が挙げられるが、好ましくはトリエチルアミンである。反応溶媒としては不活性なものを用いることができ、例えばアミド類（例えば、DMF、DMAc等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼンなど）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等を用いることができるが、好ましくはジクロロメタンである。反応温度は通常-20～50℃であり、好ましくは-5～20℃である。反応時間は通常10分～4時間であり、好ましくは30分～2時間である。

【0064】

得られたスルホニル化中間体とアニオン化したイミダゾール誘導体を反応することにより、Eが置換イミダゾリルメチレン基である一般式(XXII)の化合物が得られる。アニオン化には、通常の反応に使用されるものが挙げられ、例えばアルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウムなど）、LDA、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、アルカリ金属アルコラート（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウム-tert-ブロキシド、カリウムエトキシドなど）などのアルコラート類等を用いることができるが、好ましくは水素化ナトリウムである。

【0065】

一般式(XX)の化合物は、一般式(XIX) の化合物のアミノ基に、Boc 基、Z 基、置換ベンジルオキシカルボニル基等の保護基を従来の方法により導入し製造することが出来る。

例えば、Z 基の場合は、通常使用される塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）の存在下、クロロベンジルホルメートを反応させることにより導入できる。

反応溶媒としては、エーテル類（例えば、ジオキサン等）、ケトン類（例えば、アセトン等）、水、或いはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は通常 -20～30℃であり、好ましくは-5～5℃である。反応時間は通常2時間～24時間であり、好ましくは6時間～15時間である。

【0066】

一般式(XXII)の化合物は、一般式(XX)の化合物と一般式(XXI) のアミン化合物を従来のカップリング技術により反応させることにより製造される (R^6 は前記と同意義であるが、好ましくは水素である。 R^{13} は前記と同意義であるが、好ましくは、(C_1-C_4) アルキル基（さらに好ましくはメチル基である）、(C_3-C_6) アルキル基（さらに好ましくはシクロプロピル基である）、置換されてもよい(C_1-C_4) アルキル基（さらに好ましくは2-N,N-ジメチルエチレン基、保護された2-カルボキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、保護された6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基である）またはヘテロサイクリル基（さらに好ましくはピペリジル基、モルホリニル基である）。

使用する縮合剤としては、DCC、EDC・HCl、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)誘導体、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2,3-ジカルボキシイミド(HONB)誘導体、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)誘導体、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルとの反応で生成する炭酸モノアルキルエステル誘導体、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等を用いることができるが、好ましくはEDC・HCl である。反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解させる溶媒であれ

ば特に制限はないが、DMF、DMAc、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン等が挙げられ、好ましくはDMFである。

反応温度は通常-20~50℃であり、好ましくは-15~30℃である。反応時間は通常1時間~24時間であり、好ましくは2時間~15時間である。

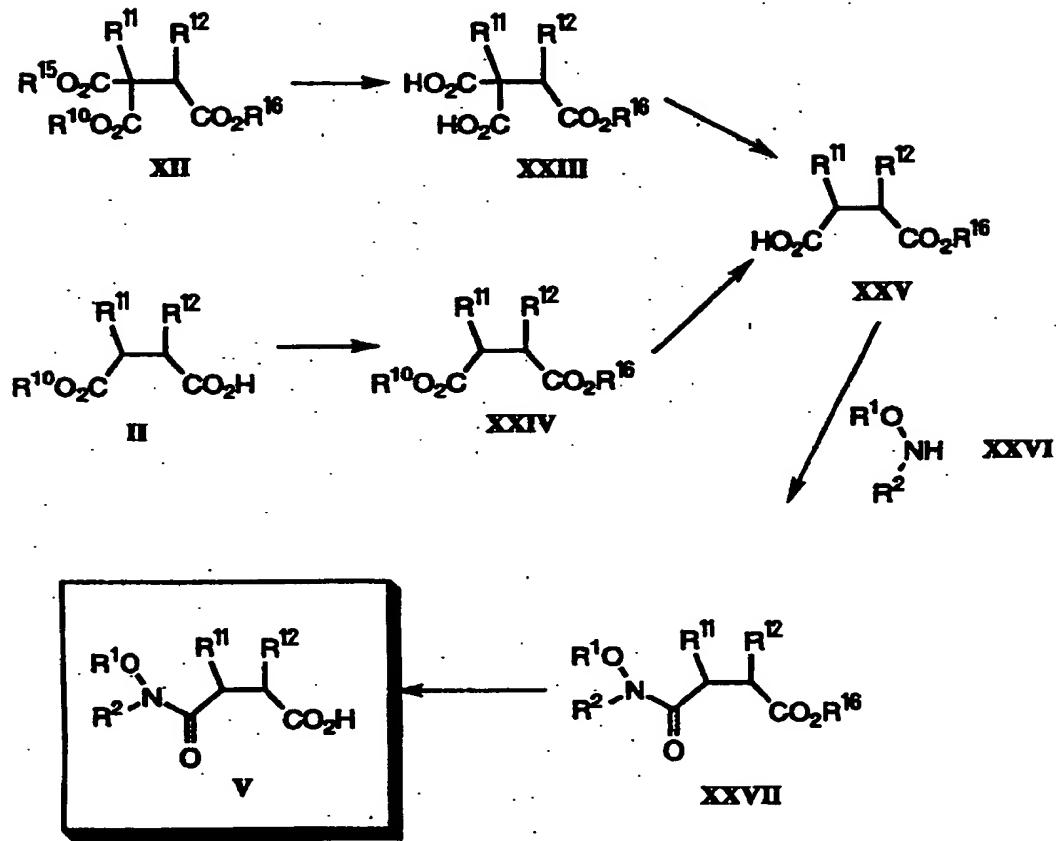
【0067】

中間体として有用な一般式(III)の化合物は、一般式(XXII)の化合物のアミノ保護基を除去することにより製造される。保護基の除去方法としては、その種類に応じてそれに従来の当業者に広く知られた方法が適用される。例えば保護基がZ基である場合は、水素添加法が好ましい除去方法である。水素化触媒としてはパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒であるなら特に制限はないが、アルコール類(メタノール、エタノール等)、アミド類(例えば、DMF、DMAcなど)、酢酸又は水が用いられ、好ましくはメタノールである。反応温度は通常、0~50℃であり、好ましくは10~30℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間~24時間であり、好ましくは1時間~6時間である。

【0068】

次に製造中間体(V)の製造法につき説明する。

【化33】



【0069】

一般式(XXIII)の化合物は一般式(XII)の化合物を脱エステル化することにより製造される。R¹⁰、R¹⁵、R¹⁶は前記と同意義であるが、一般式(XXIII)の化合物を得るには、R¹⁶が2,2,2-トリクロロエチル基、R¹⁰及びR¹⁵がベンジル基が好ましい。例えばR¹⁰及びR¹⁵がベンジル基の場合、水素添加によって脱エステル化出来る。

水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒を用いることができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール

等)、THF、DMF、DMAc、酢酸又は水が挙げられ、それらの混合物を用いることができ、好ましくはTHFである。反応温度は通常0~50℃であり、好ましくは10~30℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間~24時間であり、好ましくは1時間~6時間である。

【0070】

一般式(XXIV)の化合物はコハク酸誘導体(II)を、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)等の縮合剤およびN,N-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、アルコール類と反応することにより製造できる。

使用するアルコール類は特に制限がなく、例えばメタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、フェナシルアルコール、2,2,2-トリクロロエタノール等である(好ましくは、2,2,2-トリクロロエタノールである。)。

反応溶媒は不活性な有機溶媒を使用することができ、例えば飽和炭化水素類(例えば、n-ヘキサン等)、エーテル類(例えば、THF等)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例えば、DMF、DMAc等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)等を用いることができるが、好ましくはジクロロメタンである。

反応温度は通常-30~30℃であり、好ましくは-10~20℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間~24時間であり、好ましくは3時間~15時間である。

【0071】

一般式(XXV)の化合物は、(a)一般式(XXIII)の化合物を脱炭酸するか、(b)一般式(XXIV)の化合物を部分的に脱エステル化する事により得られる。

(a) 一般式(XXIII)の化合物を脱炭酸するには、不活性溶媒中加熱する。不活性な有機溶媒としては、例えば飽和炭化水素類(例えば、n-ヘキサン等)、芳香族炭化水素類(例えば、トルエン、ベンゼンなど)等が挙げられ、好ましくはトルエンである。反応温度は通常70~150℃であり、好ましくは100~120℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間~

5時間であり、好ましくは2時間～3時間である。

【0072】

(b) 一般式(XXIV)の化合物の部分的脱エステル化は、例えばR¹⁰がベンジル基の場合水素添加により、R¹⁰がtert-ブチル基の場合酸で処理することにより達成できる。

水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒を使用することができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、エーテル類（例えば、THF等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水が用いられ、好ましくはTHFである。反応温度は通常0～50℃であり、好ましくは10～30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間～24時間であり、好ましくは1時間～6時間である。

使用する酸としては、トリフルオロ酢酸(TFA)、有機溶媒（酢酸エチル、ジオキサン等）に溶解した塩酸溶液などが用いられるが、好ましくはTFAであり、これを溶媒として使用する。

反応温度は、通常-10～50℃であり、好ましくは0～30℃である。

反応時間は使用するジエステル体(XXIV)、酸、反応温度などにより異なるが、通常30分～24時間であり、好ましくは1時間～15時間である。

【0073】

一般式(XXVII)の化合物は、ハーフエステル体(XXV)を酸ハライドに変換後、保護されたヒドロキシアミン(XXVI)と反応することにより製造できるが、R¹、R²の保護基とR¹⁶の保護基を選択的に除去する目的でR¹⁶は2,2,2-トリクロロエチル基が好ましい。

酸ハライドに変換する反応は、チオニルクロリドまたはオキザリルクロリドとDMFを用いて調製される塩化ジメチルクロロホルムイミニウムと反応させることにより得られる。反応溶媒としては不活性なものを使用することができ、例えば芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水

素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられるが、好ましくは、ジクロロメタンである。反応温度は通常-20～100℃であり、好ましくは-5～80℃である。反応時間は通常5分～24時間であり、好ましくは10分～8時間である。得られた中間体は、塩基存在下に保護されたヒドロキシアミン(XXVI)と反応することにより得られるが、反応溶媒としては、不活性なものが使用でき、例えば芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられるが、好ましくは、ジクロロメタンである。塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジンなどの第三級アミン類などが挙げられるが、トリエチルアミンが好ましい。反応温度は通常-20～50℃であり、好ましくは-5～30℃である。反応時間は通常5分～24時間であり、好ましくは10分～5時間である。

【0074】

一般式(V)の化合物は一般式(XXVII)の化合物を脱エステル化することにより得られる。例えば、R¹⁶が2,2,2-トリクロロエチル基の場合、酢酸を反応溶媒として使用し亜鉛で処理することにより除去できる。反応温度は、通常0～50℃であり、好ましくは5～40℃である。反応時間は通常30分～15時間であるが、好ましくは1時間～5時間である。

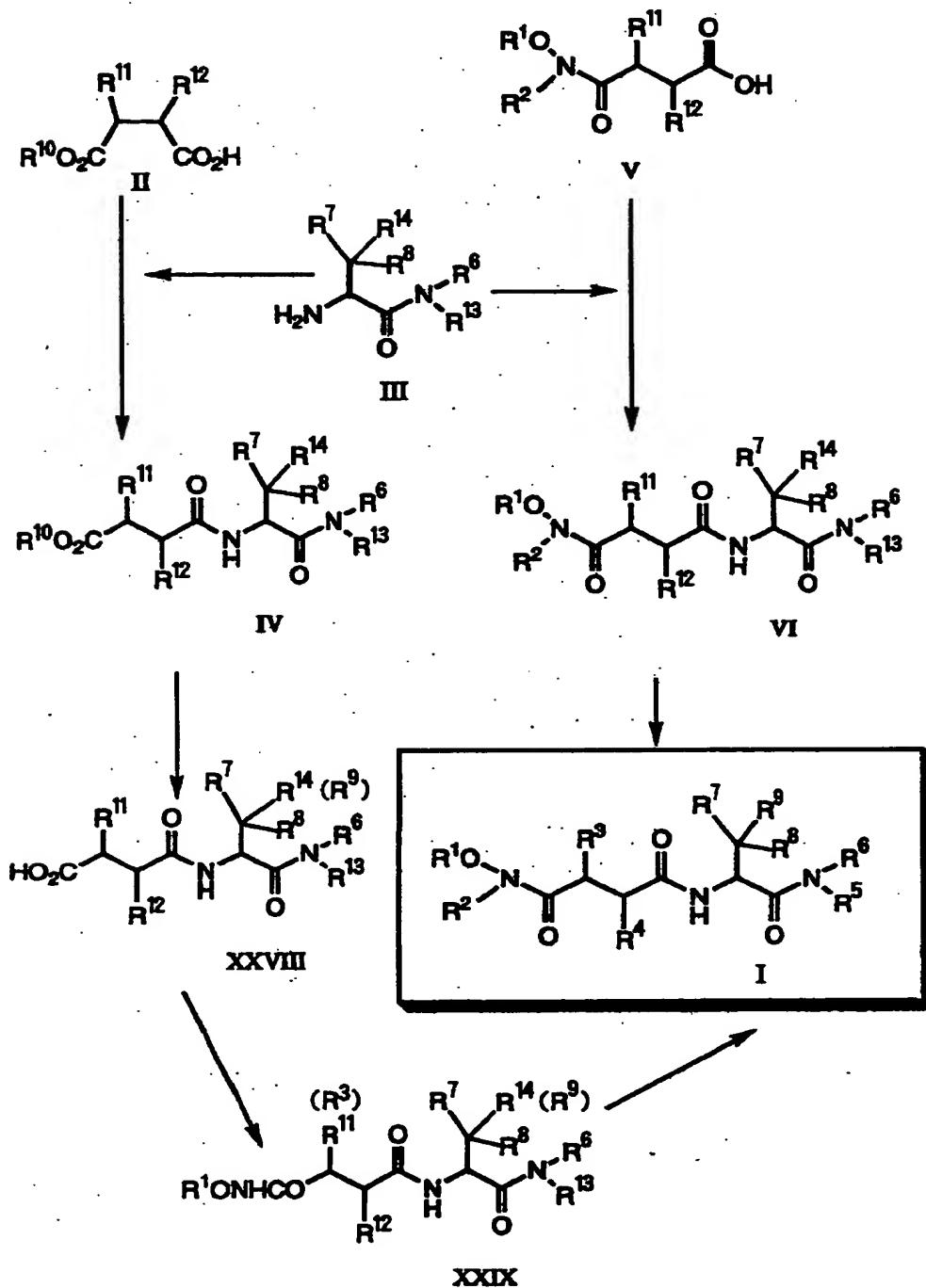
【0075】

次に製造中間体(IV)、(VI)及び目的化合物(I)の製造法につき説明する。

【0076】

中間体(IV)、(VI)及び目的化合物(I)の合成ルート

【化34】

上記合成ルートにおいて、各 $\text{R}^1 \sim \text{R}^{14}$ の各基は、前記と同意義である。

【0077】

一般式(IV)の化合物は製造中間体(II)と(III)を従来のカップリング技術により反応させることにより製造される(R^{10} は前記と同意義であるが、カルボキシリ基の保護基、例えば置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基などが挙げられ、好ましくは *tert*-ブチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、フェナシル基、2,2,2-トリクロロエチル基であり、特に好ましくは、*tert*-ブチル基、またはベンジル基である。)。

この反応に使用する縮合剤としては、例えばDCC、EDC・HCl、EEDQ、HOBT誘導体、HONB誘導体、HOSu誘導体、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルとの反応で生成する炭酸モノアルキルエステル誘導体、DPPA等が挙げられ、好ましくはEDC・HClである。

反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解させる溶媒であれば特に制限はないが、例えばアミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられる。

反応温度は通常-20～50℃であり、好ましくは-15～30℃である。反応時間は通常1時間～24時間であり、好ましくは2時間～15時間である。

【0078】

一般式(XXVIII)の化合物は式(IV)の化合物を脱エステル化し続いて所望により R^{14} を目的の官能基である R^9 に変換することにより製造される。例えば*tert*-ブチルエステルの場合、脱エステル化はトリフルオロ酢酸(TFA)、塩化水素を酢酸エチル或いはジオキサンに溶解した溶液で処理することにより達成できる。

反応温度は通常-10～20℃で、好ましくは-5～5℃である。反応時間は使用する原料、酸、反応温度などにより異なるが通常1～24時間で、好ましくは1～15時間である。

【0079】

続いて R^{14} を R^9 あるいは R^{11} を R^3 に変換する場合、例えば R^{14} が保護されたアミノ基を含有する基であり R^9 がアセトイミドイルイミノ基を含有する基であるときは、アミノ基を脱保護し、エチルアセトイミデートと反応することにより変

換できる。

アミノ基の保護基がBoc 基である場合は、TFA での処理により tert-ブチルエステルと同時に除去される。また、Z 基の場合は、水素添加法により脱保護できる。

水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒などを使用できるが、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、エーテル類（例えば、THF 等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水が用いられ、好ましくはメタノールである。反応温度は通常0～50℃であり、好ましくは10～30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間～24時間であり、好ましくは1時間～15時間である。

脱保護したアミノ基にアセトイミドイル基を導入するには、通常使用される塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基または、トリアルキルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基）の存在下エチルアセトイミデートと反応させる。

反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられ、好ましくはDMF である。反応温度は通常 -20～50℃であり、好ましくは-5～30℃である。

反応時間は通常5分～24時間であり、好ましくは10分～15時間である。

【0080】

一般式(XXIX)の化合物は、一般式(XXVIII)のカルボン酸と水酸基を保護したヒドロキシリルアミンを従来のカップリング技術により反応させることにより製造することができる（水酸基の保護基としては、当該分野で知られたもののうちから選んで用いることができるが、例えば未置換又は置換のベンジル基、トリアルキルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、テトラヒドロピラニル基、tert

t-ブチル基等が挙げられるが、好ましくはベンジル基である。)。

使用する縮合剤としては、例えばDCC、EDC・HCl、EEDQ、HOBT誘導体、HONB誘導体、HOSu誘導体、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルとの反応で生成する炭酸モノアルキルエステル誘導体、DPPA等が挙げられ、好ましくはEDC・HClである。反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられ、好ましくはDMFが用いられる。反応温度は通常-20～20℃であり、好ましくは-15～0℃である。反応時間は通常1時間～72時間であり、好ましくは2時間～48時間である。

【0081】

一般式(VI)の化合物は製造中間体(III)と(V)を従来のカップリング技術により反応させることにより製造される(R^1 、 R^2 は前記と同意義であるが、好ましくは R^1 がtert-ブチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、Boc基であり、特に好ましくはベンジル基であり、 R^2 がBoc基、Z基である。)。

この反応に使用する縮合剤としては、例えばDCC、EDC・HCl、EEDQ、HOBT誘導体、HONB誘導体、HOSu誘導体、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルとの反応で生成する炭酸モノアルキルエステル誘導体、DPPA等が挙げられ、好ましくはEDC・HClである。

反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解させる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられる。

反応温度は通常-20～20℃であり、好ましくは-15～0℃である。反応時間は通常1時間～24時間であり、好ましくは2時間～15時間である。

【0082】

一般式(I)の化合物は一般式(VI)の化合物または一般式(XXIX)の化合物の水酸基、アミノ基の保護基を除去することにより、または続けて所望により、

R^{11} を R^3 に、 R^{12} を R^4 に、 R^{13} を R^5 に、 若しくは R^{14} を R^9 に変換する事により得られる。

水酸基の保護基がベンジル基、アミノ基の保護基が Z 基或いは (Cl-Z) である場合は、水素添加法で同時に脱保護できる。

水素添加法でベンジル基を除去する場合、水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することができるが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒などを使用することができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水が用いられ、好ましくはメタノールまたは酢酸である。反応温度は通常 0 ~ 100 ℃ であり、好ましくは 10 ~ 50 ℃ である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常 1 時間～24 時間であり、好ましくは 1 時間～15 時間である。

【0083】

続いて R^{14} を R^9 に変換する場合、例えば R^{14} が保護されたアミノ基を含有する基であり R^9 がアセトイミドイルイミノ基を含有する基であるときは、アミノ基を脱保護し、エチルアセトイミデートと反応することにより変換できる。

脱保護したアミノ基にアセトイミドイル基を導入するには、通常使用される塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基または、トリアルキルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基）の存在下エチルアセトイミデートと反応させる。

反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられ、好ましくは DMF である。反応温度は通常 -20 ~ 50 ℃ であり、好ましくは -5 ~ 30 ℃ である。反応時間は通常 5 分～24 時間であり、好ましくは 10 分～15 時間である。

【0084】

以上のようにして得られた反応生成物は反応終了後、通常の単離精製方法、例

えば水又は有機溶媒による抽出、濃縮、中和、蒸留、カラムクロマトグラフィーおよび再結晶などの方法により容易に単離することができる。

得られる化合物は、その溶媒和物あるいは塩（酸付加塩を含む）の型であってよく、それらは医薬としてまたは製薬学的にあるいは生理的に許容される酸又は塩基類から誘導されたものであってよい。これら塩としてはそれに限定されるものではないが、次のようなものがあげられる：塩酸、臭素酸、ヨウ素酸、硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸などの無機酸との塩；場合によっては、酢酸、プロピオニ酸、シユウ酸、コハク酸、クエン酸、アスコルビン酸、乳酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸などの有機酸との塩；ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属との塩、さらにはアンモニウムなどの無機塩基類との塩、有機塩基類（例えば、ジメチルアミン、ジエチルアミンなどのジアルキルアミン類、トリアルキルアミン類、ジベンジルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ピペリジンなど）との塩。

また、これら化合物(I)は、常法により製薬学的にあるいは生理学的に許容しうる酸または塩基との塩、たとえば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩など無機酸との塩、化合物によって酢酸塩、シユウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩などの有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩などアルカリ金属との塩、カルシウム塩などアルカリ土類金属との塩に導くことができる。

【0085】

本発明により得られる化合物を適用する組織分解に関する疾患とは、アルツハイマー、パーキンソン病、脳炎、潰瘍性大腸炎、アフタ性潰瘍、自己免疫性疾患（慢性関節リウマチ、クローン病、自己免疫性疾患における貧血）、変形性関節症、歯周病疾患、角膜潰瘍、ぶどう膜炎、各種水疱症（先天性表皮水疱症、後天性表皮水疱症、晚発性皮膚ポルフィリン症、類天疱瘡、尋常性天疱瘡）、難治性皮膚潰瘍（褥瘡、放射線治療患者における皮膚潰瘍、糖尿病患者における皮膚潰瘍、閉塞性動脈硬化症患者における皮膚潰瘍）、骨粗鬆症、ペーチェット病、血管新生（癌増殖に随伴する、リンパ腫、卵巣癌、転移および浸潤）、悪液質、各種感染症（マラリア、C型肝炎、HIV感染症、結核、敗血症）、多発性硬化症

、乾癬、糖尿病、分裂病、うつ病等を意味する。

【0086】

かくして製造される化合物(I) およびその塩は、低毒性で且つ経口吸收性に優れ、脊椎動物由来のマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) 活性を強力に抑制したり、及び／または腫瘍壞死因子- α (TNF- α) 変換酵素活性を強力に抑制し、動物とりわけ哺乳動物(例えば、ヒト、イヌ、ウサギ、ラットなど) に対してそれらの組織などのマトリックスメタロプロテイナーゼ類 (MMPs) の阻害剤、及び／または腫瘍壞死因子- α (TNF- α) 変換酵素阻害剤として有用である。かくして、本発明の化合物(I) およびその塩は、脊椎動物由来のMMPs及び／またはTNF- α 変換酵素に関連した疾患、例えば、アルツハイマー、パーキンソン病、脳炎、潰瘍性大腸炎、アフタ性潰瘍、自己免疫性疾患(慢性関節リウマチ、クローン病、自己免疫性疾患における貧血)、変形性関節症、歯周病疾患、角膜潰瘍、ぶどう膜炎、各種水疱症(先天性表皮水疱症、後天性表皮水疱症、晚発性皮膚ポルフィリン症、類天疱瘡、尋常性天疱瘡)、難治性皮膚潰瘍(褥瘡、放射線治療患者における皮膚潰瘍、糖尿病患者における皮膚潰瘍、閉塞性動脈硬化症患者における皮膚潰瘍)、骨粗鬆症、ペーチェット病、血管新生(癌増殖に随伴する、リンパ種、卵巣癌、転移および浸潤)、悪液質、各種感染症(マラリア、C型肝炎、HIV感染症、結核、敗血症)、多発性硬化症、乾癬、糖尿病、分裂病、うつ病などの組織分解に関する疾病の予防及び／または治療剤として有望である。特に本発明の化合物(I) およびその塩は、MMPs及び／またはTNF- α 変換酵素に対して優れた阻害活性を有するばかりでなく、経口投与でのバイオアベイラビリティ(例えば、経口吸收性など) に優れており、組織分解に関する疾病的予防及び／または治療、さらには症状のさらなる悪化の防止などのための適用が容易であり、医薬として優れている。

【0087】

例えば、本発明により得られる：

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル]-N^e - アセトイミドイル-L- リジン N- メチルアミド・1 酢酸塩
N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル]-

【0249】

【製造例101】

$N^4-[2-$ アミノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]-N¹- ヒドロキシ-2(R or S)- [3-(p-グアニドメチレンフェニル) プロピル]-3(R)- イソプロピルスクシン
アミド 2 酢酸塩

3(RS)-tert- プチルオキシカルボニル6-[p-(N¹, N²-ジベンジルオキシカルボニルグアニドメチレン) フェニル] -2(R)-イソプロピルヘキサン酸および2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-3- ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸
N- メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+): 478.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm; 0.8-1.0 (6H、 ■、 CH(CH₃)₂)、 1.1-1.2 (4H、 ■、 CH(CH₃)₂ + C-CH₃)、 1.3-1.7 (4H、 ■、 CH-(CH₂)₂)、 1.90 (6H、 s、 CH₃CO₂H ×2)、 2.34 (1H、 ■、 CH-CO)、 2.4-2.7 (3H、 ■、 CH-CO + C₆H₄-CH₂)、 2.73 (3H、 s、 N-CH₃)、 3.2-3.4 (■、 CH-NH₂)、 4.28 (1H、 ■、 NH-CH-CO)、 4.33 (2H、 s、 CH₂-NH₂)、 7.19 (4H、 ■、 芳香族-H)。

【0250】

【製造例102】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソプロピル-3(R or S)-[3-(p-グアニドメチレンフェニル) プロピル] サクシニル]-0-(2,3,4,6- テトラ-0- アセチル-β-D- グルコピラノシル)-L-セリン N- メチルアミド 1 酢酸塩

3(RS)-tert- プチルオキシカルボニル6-[p-(N¹, N²-ジベンジルオキシカルボニルグアニドメチレン) フェニル] -2(R)-イソプロピルヘキサン酸および N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-0-(2,3,4,6-テトラ-0- アセチル-β-D- グルコピラノシル)-L-セリン N- メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+): 795.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm; 0.8-1.0 (6H、 ■、 CH(CH₃)₂)、 1.1-2.1 (17H、 ■、 CH(CH₃)₂ + CH-(CH₂)₂ + CH₃CO-×4)、 1.89 (3H、 s、 CH₃CO₂H)、 2.35 (1H、 ■、

キシ-2(R or S)-[3-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソプロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

3(RS)-tert- ブチルオキシカルボニル6-[p-(N¹,N²-ジベンジルオキシカルボニレグアニドメチレン)フェニル]-2(R)-イソプロピルヘキサン酸および2(RS)-tert- ブチルオキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチルブタン酸 N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M⁺): 492.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm; 0.8-1.0 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.1-1.8 (11H、■、H(CH₃)₂+C-CH₃ × 2 + CH-(CH₂)₂)、1.89 (6H、s、CH₃CO₂H × 2)、2.27 (1H、■、CH-CO)、2.4-2.6 (3H、■、CH-CO + C₆H₄-CH₂)、2.72 (3H、s、N-CH₃)、3.21 (1H、■、NH-CH-CO)、4.26 (2H、s、C₆H₄-CH₂-NH)、7.0-7.2 (4H、■、芳香族-H)。

【0248】

【製造例100】

N⁴-[3-アミノ-2,2-ジメチル-1(RS)-メチルカルバモイルプロピル]-N¹-ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソプロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

3(RS)-tert- ブチルオキシカルボニル6-[p-(N¹,N²-ジベンジルオキシカルボニレグアニドメチレン)フェニル]-2(R)-イソプロピルヘキサン酸および2(RS)-tert- ブチルオキシカルボニルアミノ-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブタン酸N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M⁺): 506.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm; 0.85-1.0 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.1-1.8 (11H、■、H(CH₃)₂+C-CH₃ × 2 + CH-(CH₂)₂)、1.90 (6H、s、CH₃CO₂H × 2)、2.31 (1H、■、CH-CO)、2.4-2.6 (3H、■、CH-CO + C₆H₄-CH₂)、2.6-2.8 (5H、s、CH₂-H₂+N-CH₃)、4.22 (1H、■、NH-CH-CO)、4.28 (2H、s、C₆H₄-CH₂-NH)、7.1-4 (4H、■、芳香族-H)。

■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2 \times 2 + \text{C}-\text{CH}_3 \times 2$ 、1.92 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.23 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.45-2.6 (3H, ■, $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.70 (3H, s, N-CH₃)、2.89 (3H, s, N-CH₃)、3.56 (2H, t, J = 6.3 Hz, N-CH₂)、4.01 (2H, s, CH_2-NH_2)、4.3-4.4 (3H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH} + \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.18 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0253】

【製造例105】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-[3-(\text{p-カルバモイルフェニル})\text{プロピル}] \text{-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩}$ 化合物65 (300 mg, 0.592 mmol) を28% アンモニア水 (30 mL) と混合し、室温で10日間攪拌した。反応混合物を濃縮後、0.1N酢酸に溶解し、逆相カラムクロマトグラム(富士シリシア化学 Chromatorex ODS-1020T; 25 g, 1から20% メタノール / 0.1% 酢酸水溶液で溶出)を用いて精製後、凍結乾燥することにより白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($\text{M}^+ + 1$): 493。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 0.8-0.9 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.05 (1H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.2-1.8 (12H, ■, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_3 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.92 (6H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.20 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.53 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.65 (2H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.71 (3H, s, N-CH₃)、2.86 (2H, t, J = 7.7 Hz, CH_2-NH_2)、4.21 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.25 and 7.78 (2H each, ■, 芳香族-H)。

【0254】

【製造例106】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソプロピル}-3(\text{RS})-[3-(\text{p-アミノメチレンフェニル})\text{プロピル}] \text{-L-オルニチン N-メチルアミド 2 酢酸塩}$

6-($\text{p-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル}$)-3(RS)-tert- プチルオキシカルボニル-2(R)-イソプロピルヘキサン酸および化合物7を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($\text{M}^+ + 1$): 451。

S T Q

$\text{CH}-\text{CO}$)、2.4-2.7 (3H、■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2. (s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、3.76 (2H、■、 CH_2-O)、4.0-4.6 [7H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO} + \text{CH}_2-\text{L}$ + 2-H、5-H and 6-H (glucopyranosyl)]、4.9-5.3 [3H、■、1-H、3-H and 4-H (glucopyranosyl)]、7.1-7.3 (4H、■、芳香族-H)。

【0251】

【製造例103】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソプロピル}-3(\text{R or S})-[3-(\text{p-グアニドメチレンフェニル})\text{プロピル}]\text{サクシニル}-0-(\beta-\text{D-グルコピラノシル})-\text{L-セリン N-メチルアミド 1 酢酸塩}$

化合物102を加水分解し白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($\text{M}^+ + 1$): 628.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm; 0.7-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.7 (5H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2$)、1.80 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.17 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.4-2.6 (3H、■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.71 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、3.41 [1H、■、5-H (glucopyranosyl)]、3.5-4.0 [7H、■、 $\text{CH}_2-\text{O} + 2-\text{H}、3-\text{H}、4-\text{H}$ and 6-H (glucopyranosyl)]、4.2-4.4 (3H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}_2 + \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、5.26 [1H、■、1-H (glucopyranosyl)]、7.20 (4H、■、芳香族-H)。

【0252】

【製造例104】

$\text{N}^{\text{4}} - [4-(3,4,4-\text{トリメチル}-2,5-\text{ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル})-1(\text{S})-\text{メチルカルバモイルブチル}] - \text{N}^{\text{1}} - \text{ヒドロキシ-2}(\text{R or S}) - [3-(\text{p-グアニドメチレンフェニル})\text{プロピル}]-3(\text{R})-\text{イソプロピルスクシンアミド 1 酢酸塩}$

3(RS)-tert- ブチルオキシカルボニル-6-[$\text{p-}(N^1, N^2-\text{ジベンジルオキシカルボニルグアニドメチレン})$ フェニル] -2(R)-イソプロピルヘキサン酸および2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)ペンタン酸 N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+): 617.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.8 (15H、s +

【0256】

【試験例1】

コラゲナーゼ阻害活性測定

本発明の化合物および対照化合物のヒト線維芽細胞より得られたコラゲナーゼ阻害活性をY. Murawaki らの方法 [Journal of Hepatology, 18, p.328-334 (1993)] により測定した。プロコラゲナーゼを35°Cで 2 mM アミノフェニル酢酸水銀と2時間インキュベーションすることにより活性化した。フルオレッセイン標識化ウシタイプ I コラーゲンを基質として用い阻害活性を測定した。0.4M 塩化ナトリウム、10 mM 塩化カルシウムを含む50 mM トリス塩酸緩衝液 pH 7.5 中の基質 (0.5 mg / ml)の溶液に、活性化したコラゲナーゼを添加した。得られた溶液を35°Cにおいて2 時間インキュベーションした。基質の酵素消化を80 mM o-フェナントロリンの添加により停止、25 μg / ml ブタ脾臓エラスターを上述のトリス塩酸緩衝液に溶解したものを加え、37°Cにおいて10分間インキュベーションした。得られた溶液に70%エタノール、0.67 M 塩化ナトリウムを含む170 mM トリス塩酸緩衝液pH 9.5を加え、未消化の基質を3000 gで20分間遠心することにより沈殿させた。上清を採取し、励起波長495 nm、測定波長520 nmにおける蛍光強度を測定し、阻害活性を求めた。IC₅₀は基質の切断を酵素単独により達成される切断を50%に減少する、消化酵素におけるアッセイした化合物の濃度である。測定結果は表1に示した。尚、対照化合物1は、N-[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-n- プロピルオキシメチレン-3(S)-イソプロピルチオメチレンサクシニル]-0-メチル-L- チロシン-N- メチルアミドであり、米国特許第5442110 号明細書を参考に合成した。

【0257】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 0.85-0.86 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.1-1.9 (15H、■、CH(CH₃)₂ + CH-(CH₂)₂ × 2 + CH₃CO₂H × 2)、3.83 (2H、s、CH₂-NH₂)、7.0-7.3 (4H、■、芳香族-H)。

【0255】

【製造例107】

N⁴-[2-アミノ-1(S)-メチルカルバモイルエチル]-N¹-ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソプロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

6-(p-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソプロピルヘキサン酸および2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸 N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M⁺ + 1): 422。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm ; 0.8-1.0 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.1-1.2 (1H、■、CH(CH₃)₂)、1.2-1.8 (4H、■、CH-(CH₂)₂)、1.9 (6H、s、CH₃CO₂H × 2)、2.28 (1H、■、CH-CO)、2.4-2.6 (3H、■、CH-CO + C₆H₄-CH₂)、2.68 (3H、s、N-CH₃)、4.02 (2H、s、Ph-CH₂-NH₂)、4.3 (1H、■、NH-CH-CO)、7.21 (4H、■、芳香族-H)。

【試験例2】

ストロメライシン阻害活性測定

本発明の化合物および対照化合物のヒト線維芽細胞より得られたストロメライシン阻害活性をトワイニングの方法[Anal. Biochem.] 143, p30 (1984)により測定した。プロストロメライシンを37°Cで 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ヒトプラスミンと2 時間インキュベーション後、2.8 mg/ml ジイソブロピルフルオロホスフェート溶液を加え反応を停止させ活性化した。フルオレッセイン標識化カゼインを基質として用い阻害活性を測定した。10 mM 塩化カルシウムを含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 pH7.8中の基質(1 mg/ml) の溶液に、活性化したストロメライシンを添加した。得られた溶液を37°Cにおいて2 時間インキュベーションした。基質の酵素消化を5 %トリクロロ酢酸の添加により停止し、未消化の基質を3000 gで20分間遠心することにより沈殿させた。上清を採取し、0.5 M トリス塩酸緩衝液 pH8.5 を加え、励起波長495nm、測定波長520nmにおける蛍光強度を測定し、阻害活性を求めた。IC₅₀は基質の切断を酵素単独により達成される切断を50%に減少する、消化酵素におけるアッセイした化合物の濃度である。測定結果は表2に示した。いずれも対照化合物と同じ立体配置を有する異性体は、それぞれ対照化合物と比較してそれ以上の阻害活性を示した。

【0259】

【表1】

MMP-1 に対する阻害活性 (IC_{50} 値、nM)

化合物	MMP-1 阻害活性
化合物24	5
化合物25	10
化合物27	7
化合物28	10
化合物30	10
化合物31	12
化合物34	13
化合物36	14
化合物46	15
化合物50	13
化合物51	9

化合物	MMP-1 阻害活性
化合物71	4
化合物73	11
化合物78	18
化合物79	5
化合物80	9
化合物81	13
化合物82	4
化合物84	11
化合物91	17
对照化合物1	11

[0258]

【試験例3】

TNF- α 產生抑制作用測定

ヒト単球系白血病細胞株 U937 [5% ウン胎仔血清 (免疫生物研) を加えた RPMI 1640 (日水製薬) を用いて、 37°C、 5% CO₂ 培養器内で培養後、 マルチウェルプレートの各ウェルに 1×10^6 個 / 1 ml ずつ分注後、 Phorbol 12-myristate 13-acetate (和光純薬) 10^{-7} M 存在下で一夜培養し、 マクロファージ様細胞に分化させた] に大腸菌 0127: B8 株由来の Lipopolysaccharide (Sigma) 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を単独あるいは本発明の化合物と同時に添加し、 37°C、 5% CO₂ 培養器内で 6 時間培養した。培養終了後、 培地を採取し 3000 rpm、 10 分間遠心分離して上清を精製水で希釈し TNF- α 測定用キット (Genzyme) を用いて測定した (表 3)。尚、 対照化合物 2 は N²-[3S-ヒドロキシ-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチルサクシニル]-L-tert-ロイシン-N¹-メチルアミドであり、 GB 2268934A を参考に合成した。

【0261】

【表2】

MMP-3 に対する阻害活性 (IC_{50} 値、nM)

化合物	MMP-3 阻害活性
化合物23	16
化合物24	18
化合物26	40
化合物27	60
化合物30	12
化合物31	11
化合物32	12
化合物33	12
化合物34	11
化合物35	19
化合物36	9
化合物37	50
化合物41	18

化合物	MMP-3 阻害活性
化合物42	24
化合物44	17
化合物46	42
化合物50	9
化合物51	2
化合物52	23
化合物54	10
化合物61	23
化合物68	14
化合物69	20
化合物70	28
化合物74	62
对照化合物1	100

【0260】

【0262】

【試験例4】

ラットにおける経口吸収性試験

本発明の化合物を注射用蒸留水に溶解し、ラット（Lewis系、雄、体重約200g）に100mg/kg経口投与した。投与後30分から4時間後まで、ラット眼底より経時的に採取した血液を遠心処理（3000rpm、10分、4℃）し、血漿サンプルとした。血漿サンプル200μlを限外濾過ユニット（セントリフリーMPS-3、排斥分子量30000：Amicon Corp., Beverly, MA）により1500G、3分間限外濾過した。この濾液10μlを、1.5mM APMAにより活性化した精製ウサギMMP-3 20μl、合成基質溶液（MocAc-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH₂、ペプチド研究所）60μlと混合し、37℃にて2時間反応させた。これに、3%酢酸水溶液900μlを加え反応を停止させた。得られた溶液の蛍光強度（励起波長325nm、測定波長393nm）を測定し、本発明の化合物の濃度を変化させて作成した検量線より、ラット血漿サンプル中の化合物濃度を算出した。得られた値から、化合物の30分から4時間までの血漿中薬物濃度下面積（AUC_{0.5-4}）を算出した（表4）。

【0263】

【表3】

TNF- α 変換酵素に対する阻害活性 (IC₅₀ 値、nM)

化合物	TACEに対する阻害活性
化合物22	2080
化合物23	1193
化合物24	480
化合物34	1040
化合物41	1012
化合物44	129
化合物46	460
化合物47	210
化合物50	599
化合物51	426
化合物54	340
化合物55	279
化合物58	942
化合物61	1098
化合物62	2893
化合物65	421
化合物67	527
化合物71	352
化合物72	250
化合物74	603
化合物81	737
化合物89	1900
対照化合物2	3300

全ての本発明の化合物（製造例22～46で製造の化合物）において死亡例、および体重減少は認められなかった。

【0265】

次に、本発明によって提供される一般式(I)の化合物を含有する製薬学的調製物を示す。

【製剤例1】

（軟膏剤） 次の成分を含有する軟膏剤は常法により製造することができた。

A; 成分	用量
白色ワセリン	93 g
流動パラフィン	5 g
化合物51	2 g
全量	100 g

B; 成分	用量
白色ワセリン	94 g
精製ラノリン	5 g
化合物47	1 g
全量	100 g

C; 成分	用量
白色ワセリン	96 g
化合物56	4 g
全量	100 g

【0266】

【表4】

化合物の血漿中薬物濃度下面積 (AUC_{0.5-4})

化合物	AUC _{0.5-4} (ng·h/ml)
化合物22	9128
化合物23	4757
化合物39	14996
化合物41	3131
化合物42	6255
化合物43	3289
化合物44	1929
化合物45	7067
化合物46	3379
化合物48	20203
化合物49	15292
化合物53	4816
化合物61	13765
化合物63	5662
化合物69	3339
化合物72	4042
化合物74	9025
対照化合物2	1574

【0264】

【試験例5】

急性毒性試験

本発明の化合物を注射用蒸留水に10 mg / mlの濃度で溶解した。この溶液をマウス尾静脈から 10 mg / kg で注入しマウスの状態を8 日間観察した。

【製剤例3】

(注射剤) 次の成分を含有する注射剤は常法により製造することができた。

A; 成分 用量

化合物81 1 g

注射用蒸留水 適量

全量 100 ml

B; 成分 用量

化合物82 2 g

塩化ナトリウム 0.9 g

注射用蒸留水 適量

全量 100 ml

C; 成分 用量

化合物58 1 g

無水リン酸二水素ナトリウム 28 mg

無水リン酸水素二ナトリウム 167 mg

塩化ナトリウム 0.9 g

注射用蒸留水 適量

全量 100 ml

【0268】

【製剤例2】

(点眼剤) 次の成分を含有する点眼剤は常法により製造することができた。

A; 成分	用量
化合物23	2 g
塩化ナトリウム	0.33 g
滅菌精製水	適量
全量	100 ml

B; 成分	用量
化合物36	5 g
塩化ナトリウム	0.26 g
無水リン酸二水素ナトリウム	0.56 g
無水リン酸一水素ナトリウム	0.28 g
0.002%塩化ベンザルコニウム液	適量
全量	100 ml

C; 成分	用量
化合物25	1 g
塩化ナトリウム	0.33 g
無水亜硫酸ナトリウム	0.10 g
滅菌精製水	適量
全量	100 ml

D; 成分	用量
化合物55	1 g
塩化ナトリウム	0.33 g
滅菌精製水	適量
全量	100 ml

【0267】

【製剤例6】

(カプセル剤) 次の成分を含有するカプセル剤は常法により製造することができた。

成分	用量
化合物80	100 mg
乳糖	35 mg
コーンスターチ	60 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
全量	200 mg

【0270】

次の記号は本明細書及び特許請求の範囲においてそれぞれ以下の意味で使用している。

【化35】

$$N^a = N^\alpha$$

$$N^e = N^\varepsilon$$

$$N^d = N^\delta$$

$$N^g = N^g$$

$$N^w = N^\omega$$

【0271】

【発明の効果】

本発明で提供される化合物、例えば一般式(I)の化合物は、メタロプロテイナーゼ阻害活性を示し、MMPs及び、またはTNF- α 変換酵素に対して優れた阻害活性を有し、且つ従来化合物と比較して飛躍的にバイオアベイラビリティが向上している。よってこれら化合物は、組織分解に関する疾患に対して適用した場合に、優れた作用効果が得られ、且つ治療及び、又は予防効果の期待できるものである。

【製剤例4】

(錠剤) 次の成分を含有する錠剤は常法により製造することができた。

A:	成分	1錠の含有量
	化合物9	100 mg
	乳糖	98 mg
	コーンスターチ	46 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
	ステアリン酸マグネシウム	4 mg
	全量	250 mg

B:	成分	1錠の含有量
	化合物23	50 mg
	乳糖	120 mg
	コーンスターチ	15 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	全量	200 mg

【0269】

【製剤例5】

(顆粒剤) 次の成分を含有する顆粒剤は常法により製造することができた。

成分	用量
化合物74	2 g
乳糖	1.85 g
コーンスターチ	1.1 g
ヒドロキシプロピルセルロース	50 mg
全量	5 g

特平10-218676

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 390010205

【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地

【氏名又は名称】 富士薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100097582

【住所又は居所】 東京都渋谷区渋谷1丁目10番7号 グローリア宮
益坂111 305

【氏名又は名称】 水野 昭宣

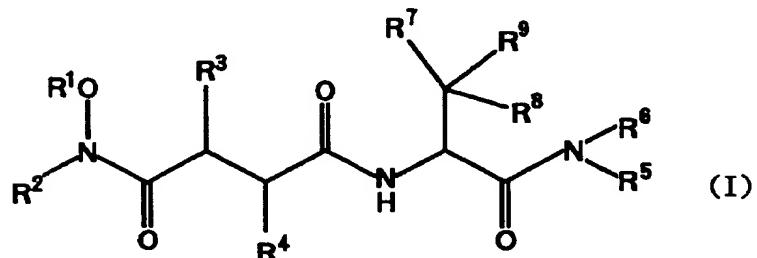
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 高いメタロプロテイナーゼ阻害活性を有しているばかりでなく、飛躍的に経口吸収性などの生体での薬物の利用性や生物活性を向上せしめ、医薬として有用な化合物、その製造中間体及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 下記一般式(I)：

【化1】



[式中、R¹は水素または水酸基の保護基を表し、R²は水素またはアミノ基の保護基を表し、R³、R⁷及びR⁸は水素、水酸基、未置換又は置換の(C₁-C₆)アルキル基、未置換又は置換のアリール(C₁-C₆)アルキレン基を表し、R⁴は未置換又は置換の(C₁-C₆)アルキル基、未置換又は置換のアリール(C₁-C₆)アルキレン基を表し、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素、未置換又は置換の(C₁-C₁₁)アルキル基、(C₃-C₆)シクロアルキル基又はヘテロサイクリル基を表し、R⁹は水素、水酸基、アミノ基または-X-Y基を表し、Xは(C₁-C₆)アルキレン基またはフェニレン基を表し、Yは-A-B基または-B基を表し（ここでAは(C₁-C₆)アルキレン基、イミノ基または(C₁-C₆)アルキレンイミノ基を表し、Bは水素、アミノ基、アミジノ基、アシリイミドイル基、未置換又は置換のイミダゾリル基、保護されてもよいビスホスホノメチリジン基または保護されてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す）で表される化合物、またはその塩は、医薬及び／又は獣医組成物、特にマトリックスメタロプロテイナーゼ類や腫瘍壞死因子-α(TNF-α)変換酵素を阻害するメタロプロテイナーゼ阻害剤として有用である。]

【選択図】なし

出願人履歴情報

識別番号 [390010205]

1. 変更年月日 1990年10月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 富山県高岡市長慶寺530番地

氏 名 富士薬品工業株式会社

L-4'-アミノメチレンフェニルアラニン N-メチルアミド・1 酢酸塩

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1 酢酸塩

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1 酢酸塩

N⁴-[3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]-N¹-ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2-(RS)-(3-フェニルプロピル)スクシンアミド・1 酢酸塩

N⁴-[3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]-N¹-ヒドロキシ-3(R),2(RS)-ジイソブチルスクシンアミド・1 酢酸塩

N⁴-[3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]-N¹-ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2(R or S)-メチルスクシンアミド・1 酢酸塩

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-オルニチン N-メチルアミド・1 酢酸塩

【0088】

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-N^e-アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-[テトラメチル ピス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-[トリメチル ピス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 1 ナトリウム塩

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[テトラエチル ピス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[トリエチル ピス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 1 ナトリウム塩

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]-4'-ア

ミノメチレン-L- フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシエチル) アミド・1 酢酸塩

【0089】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル) サクシニル]- N^e - アセトイミドイル-L-リジンN-(2-ヒドロキシエチル) アミド・1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-L-オルニチン N-シクロプロピルアミド・1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- N^e - アセトイミドイル-L-リジン N-[2-ヒドロキシ-1(RS)-メチルエチル] アミド・1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- N^e - アセトイミドイル-L-リジン N-(ピペリジン-1-イル) アミド・1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1 酢酸塩

【0090】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド・1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-ヒドロキシサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル) サクシニル]- N^e - アセトイミドイル-L-リジン N-(2-N', N'-ジメチルアミノエチル) アミド・2 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-

N^e - プロピオニミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-[3-(4'-グアニジノフェニル)プロピル]サクシニル]-L-オルニチン-N-メチルアミド・2 酢酸塩

【0091】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(p-アミノメチレンベンジル)サクシニル]-L-オルニチン N-メチルアミド 2 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(p-アミノメチレンベンジル)サクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 2 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[p-(p-トルエンスルホニアミドメチレン)ベンジル]サクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(p-フタルイミドメチレンベンジル)サクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

【0092】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(p-メタンスルホニアミドメチレンベンジル)サクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(■-アミノメチレンベンジル)サクシニル]-L-アラニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(2-フェノキシエチル)サクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-シクロヘキシリプロピル)サクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-(2-ナフチルメチル)-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

【0093】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-(o-アミノメチレンベンジル) サクシニル]- L- アラニン N- メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)-[3-(p- アミノメチレンフェニル) プロピル] サクシニル]- L- アラニン N- メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-(m-イソプロピルイミノメチレンベンジル) サクシニル]-L-アラニン N- メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-[3-(o- アミノメチレンフェニル) プロピル] サクシニル]-L-アラニン N- メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-[3-(p- アミノメチレンフェニル) プロピル] サクシニル]- L- リジン N- メチルアミド 2 酢酸塩

【0094】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-[5-(アセトイミドイルイミノ) ペンチル] サクシニル]-L-アラニン N- メチルアミド

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-[5-(イソプロピルイミノ) ペンチル] サクシニル]-L-アラニン N- メチルアミド

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-[5-(ピリジン-4-イール- メチレンイミノ) ペンチル] サクシニル]-L-アラニン N- メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-[3-(p- メトキシカルボニルフェニル) プロピル] サクシニル]-L-リジン N- メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-[2-(2- エトキシエトキシ) エチル] サクシニル]-L-リジン N- メチルアミド

【0095】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)-[3-(p- カルボキシフェニル) プロピル] サクシニル]-L-リジン N- メチルアミド

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(8-ヒドロキシオクチル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(2-n-ブチルオキシエチル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(2-イソブチルオキシエチル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(■-メトキカルボニルフェニル)プロピル]サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

【0096】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(p-ヒドロキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソプロピル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(■-カルボキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 2 酢酸塩

【0097】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]- N^e -ベンズイミドイル-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^4 -[3-アミノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- N^1 -ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソブチルスクシンアミド 2 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]サクシニル]-L-tert-ロイシン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]サクシニル]-L-オルニチン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル]サクシニル]-L-オルニチン N-メチルアミド 2 酢酸塩

【0098】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)プロピル]サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-3(S)-イソブチル-2(R or S)-(8-ヒドロキシオクチル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-カルボキシエチル)アミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-カルボキシエチル)アミド 1 酢酸塩

N⁴-[2-アミノ-2-メチル-1(RS)-メチルカルバモイルプロピル]-N¹-ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソプロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

【0099】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル)アミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-ヒドロキシサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-N',N'-ジメチルアミノエチル)ア

ミド 2 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-N',N'-ジメチルアミノエチル) アミド 2 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシエチル) アミド 2 酢酸塩

【0100】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(p-アミノフェニル)プロピル]サクシニル]-N^e - アセトイミドイル-L-リジン N-(2-N',N'-ジメチルアミノエチル) アミド 3 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル) アミド 1 酢酸塩

N^4 -[3-アミノ-2,2-ジメチル-1(RS)-メチルカルバモイルプロピル]-N¹-ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソプロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

N^4 -[2-アミノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]-N¹-ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソプロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソプロピル-3(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]サクシニル]-0-(2,3,4,6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシリル)-L-セリン N-メチルアミド 1 酢酸塩

【0101】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソプロピル-3(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]サクシニル]-0-(β -D-グルコピラノシリル)-L-セリン N-メチルアミド 1 酢酸塩

N^4 -[4-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-1(S)-メチルカルバモイルブチル]-N¹-ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレン

フェニル) プロピル]-3(R)- イソプロピルスクシンアミド 1 酢酸塩
 $N^4-[2\text{-アミノ}-2\text{-メチル}-1(RS)\text{-メチルカルバモイルプロピル}]-N^1\text{-ヒドロキシ}-2(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル}]-3(R)-\text{イソプロピルスクシンアミド}$ 2 酢酸塩

$N^4-[3\text{-アミノ}-2,2\text{-ジメチル}-1(RS)\text{-メチルカルバモイルプロピル}]-N^1\text{-ヒドロキシ}-2(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル}]-3(R)-\text{イソプロピルスクシンアミド}$ 2 酢酸塩

$N^4-[2\text{-アミノ}-1(S)\text{-メチルカルバモイルプロピル}]-N^1\text{-ヒドロキシ}-2(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル}]-3(R)-\text{イソプロピルスクシンアミド}$ 2 酢酸塩

【0102】

$N^a-[4\text{-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソプロピル}-3(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル}]\text{サクシニル}]-O-(2,3,4,6\text{-テトラ}-0\text{-アセチル}-\beta-D\text{-グルコピラノシリル})-L\text{-セリン} N\text{-メチルアミド}$ 1 酢酸塩

$N^a-[4\text{-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソプロピル}-3(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル}]\text{サクシニル}]-O-(\beta-D\text{-グルコピラノシリル})-L\text{-セリン} N\text{-メチルアミド}$ 1 酢酸塩

$N^4-[4\text{-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-1(S)-メチルカルバモイルブチル}]-N^1\text{-ヒドロキシ}-2(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-グアニドメチレンフェニル)プロピル}]-3(R)-\text{イソプロピルスクシンアミド}$ 1 酢酸塩

$N^a-[4\text{-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル}-3(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-カルバモイルフェニル)プロピル}]\text{サクシニル}]-L\text{-リジン} N\text{-メチルアミド}$ 1 酢酸塩

$N^a-[4\text{-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソプロピル}-3(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル}]\text{サクシニル}]-L\text{-オルニチン} N\text{-メチルアミド}$ 2 酢酸塩

$N^4-[2\text{-アミノ}-1(S)\text{-メチルカルバモイルエチル}]-N^1\text{-ヒドロキシ}-2(R \text{ or } S)\text{-}[3\text{-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル}]-3(R)-\text{イソプロピルスクシンアミド}$ 2 酢酸塩

【0103】

等の化合物は、MMPs及び、またはTNF- α 変換酵素に対して優れた阻害活性を有し

、且つ従来化合物と比較して飛躍的に経口投与でのバイオアベイラビリティーが向上している。よってこれら化合物は、組織分解に関する疾患に対して適用が容易であり、且つ治療及び、又は予防効果の期待できる有用な化合物である。

さらに、本発明で得られる化合物のうち、その官能基として保護されていてもよいホスホノ基を含有するものは、骨破壊抑制活性を示すことが期待され、骨粗鬆症などの予防及び／または治療剤として有望と考えられるし、骨組織分解に関する病気の予防及び／または治療に用いることが期待される。

【0104】

次に、本発明に係る化合物の生物活性の測定法、剤型、投与量等につき説明する。本発明に係る一般式(I)で表される化合物のヒト線維芽細胞由来コラゲナーゼ（組織破壊に関するメタロプロテイナーゼ）阻害活性は、Y. Murawaki らの方法 [Journal of Hepatology, 18, p328-334 (1993)]により、また、ヒト線維芽細胞由来ストロメライシン阻害活性は、S. S. Twining の方法 [Anal. Biochem., 143, p30 (1984)]により試験される。この試験を行った結果は、試験例としてその具体的な測定手法と共に後述する。

医薬として用いる場合、化合物(I)あるいはその塩は、経口投与、局所投与、または非経口投与等、目的に応じていずれの投与形態（吸入法、あるいは直腸投与も含まれる）によってもよく、医薬品組成物あるいは製剤（例えば、粉末剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、ゲル調整品など）として用いることができ、それらは少なくとも一つの本発明の化合物を単独であるいは医薬として許容される担体、アジュバント剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤と混合して用いることができる。

医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。

【0105】

経口投与用の固型投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したもののがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネット類、キチ

ン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。

【0106】

代表的には、経口投与のためのタブレットおよびカプセルは1回毎の服用量を表示形式とするものであり、通常の手段を用いて以下に示す慣用の添加剤を含有せしめることができる。タブレットは、通常の製薬の実施によく知られた方法に従って被覆せられる

- (1) シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴム、またはポリビニルピロリドンのようなつなぎの物質としての通常の賦形剤、
- (2) ラクトース、砂糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンのような充填剤、
- (3) 例えばステアリンマグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカのようなタブレット化した潤滑剤、
- (4) ジャガイモデンプンのような分解剤またはラウリル硫酸塩ナトリウムのような許容しうる湿った薬品。

【0107】

経口液状製剤は、例えば、当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水などを含んでいてよいもので、代表的には水分又は油分を含んだ懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、またはエリキシルの形で形成され、または使用前に水または他の適当な賦形剤を加えて液体状に戻すための乾燥生成物として提供されるものであることができる。

こうした液状製剤は、懸濁剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、水添食用脂肪；乳化剤、例えばレシチン

、ソルビタンモノオレエートまたはアカシア；（食用油を含む）非水賦形剤、例えば扁桃油、分留ココナッツ油、グリセリン、プロピレングリコールまたはエチルアルコールのような油状エステル；防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルまたはソルビン酸のような通常の添加剤および必要ならば通常の調味料剤、または着色剤を含有することもできる。

【0108】

経口投薬に関する1回の服用量は約1 mg～10 gであり、好ましくは約10 mg～1 g の一般式（I）の化合物を含有するものである。投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによって異なり、また適切な1日の服用量は患者の状態によって大きく異なるが、哺乳動物、例えば成人に投与する場合、体重1 kg当たり0.01～500 mg、特に体重1kg 当り0.1～300 mgの一般式（I）の化合物の内服用量が適切である。

ある特定の患者の投与量は、年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

【0109】

皮膚への局所塗布用の薬品は、適切に殺菌した水または非水賦形剤の溶液または懸濁液に調剤することができる。添加剤としては、例えば亜硫酸水素ナトリウムまたはエデト酸二ナトリウムのような緩衝剤；酢酸または硝酸フェニル水銀、塩化ベンザルコニウムまたはクロロヘキシジンのような殺菌および抗真菌剤を含む防腐剤およびヒプロメルローズのような濃厚剤が挙げられる。局部的投薬として用いられる薬量は、手当てる部位の大きさによるが、目のための1回（片目）の使用量は、一般式（I）の化合物、0.01～100mg の範囲である。

【0110】

活性成分は殺菌した媒体を用いて非経口的に投与させることができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調整されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶

液などの非毒性の非経口投与することのできる希釀剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるベーヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リングル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。

【0111】

直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造ができる。

使用する賦形剤および濃度によって薬品は、賦形剤に懸濁させるかまたは溶解させることができる。局部麻酔剤、防腐剤および緩衝剤のような補助薬は、賦形剤に溶解可能である。変形性関節症および慢性関節リウマチなどの関節炎の治療の使用に関して、本発明の化合物は、経口投与により又は患部関節の関節内への注射により投与することができる。70 kg の哺乳動物に対する1日の服用量は、一般式(I)の化合物、0.001 mg~6 g の範囲である。

【0112】

【実施例】

次に、実施例、すなわち製造例、試験例並びに製剤例を掲げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら限定されるものではない。下記略記号は次のものを意味するものとして本実施例（製造例など）において用いたものである。

DMF；N, N-ジメチルホルムアミド、EDC；1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、HOBT；1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、TEA；トリエチルアミン、THF；テトラヒドロフラン、Et；エチル、Boc；tert-ブチルオキシカルボニル、Bn；ベンジル、Me；メチル、Cl-Z；2-クロロベンジロキシカルボニル、Z；ベンジロキシカルボニル、tBu；tert-ブチル、Tce；2,2,2-トリクロロエチル、Na；ナトリウム

【0113】

【製造例1】

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル- N^e -ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド（化合物1）

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル- N^e -ベンジルオキシカルボニル-L-リジン（10.0 g、26.3 mmol）をDMF（50 ml）に溶解し-15 ℃で攪拌下、メチルアミン塩酸塩水溶液[2.13 g（31.5 mmol）/5 ml]、HOBT（3.55 g、26.3 mmol）、EDC（6.04 g、31.5 mmol）およびTEA（4.39 ml、31.5 mmol）を順に添加した。-15 ℃で1時間、さらに室温で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。AcOEt（200 ml）を加え、飽和食塩水、1N塩酸、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去し白色固体の表記化合物（8.20 g、20.8 mmol、収率80%）を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm；1.3-1.9 (15H, s+ m , $C(CH_3)_3 + CH(CH_2)_3$)、2.73 (3H, d, J = 4.7 Hz, $NH-CH_3$)、3.30 (2H, m , $-OC(=O)NH-CH_2-$)、4.12 (1H, m , $NH-CH-CO$)、5.08 (2H, s, $O-CH_2-Ph$)、5.60 (1H, m , NH)、6.61 (1H, m , NH)、7.2-7.5 (5H, m , 芳香族-H)。

【0114】

【製造例2】

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド (化合物2)

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニンおよび4-アミノモルホリンを用いて製造例1と同様の操作 (1N塩酸分液洗浄を除く) により白色固体の表記化合物 (収率50%) を得た。

融点; 181-185 °C、Rf 値; 0.25 (クロロホルム:メタノール=20:1)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.4 (9H, s, $C(CH_3)_3$)、2.6-2.7 (4H, m, $N-CH_2$ x 2)、2.9-3.2 (2H, m, $C_6H_4-CH_2$)、3.4-4.0 (4H, m, $O-CH_2$ x 2)、4.21 (1H, m, $NH-CH-CO$)、5.09 and 5.19 (2H, m, NH x 2)、7.3-7.6 (4H, m, 芳香族-H)。

【0115】

【製造例3】

N^a -ベンジルオキシカルボニル-N^e-tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジン N-(2-N',N'-ジメチルアミノエチル) アミド (化合物3)

N^a -ベンジルオキシカルボニル-N^e-tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジンおよびN,N-ジメチルエチレンジアミンを用いて製造例2と同様の操作により白色固体の表記化合物 (収率50%) を得た。

融点; 61°C、Rf 値; 0.26 (クロロホルム:メタノール=10:1)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.3-1.9 (15H, s+m, $C(CH_3)_3 + CH(CH_2)_3$)、2.21 (6H, s x 2, $N-CH_3$ x 2)、2.40 (2H, m, $CH_2-N(CH_3)_2$)、3.09 (2H, m, $NH-CH_2-CH_2-N$)、3.32 (2H, m, $-OC(=O)NH-CH_2-$)、4.13 (1H, m, $NH-CH-CO$)、4.66 (1H, m, NH)、5.10 (2H, s, $O-CH_2-Ph$)、5.60 (1H, m, NH)、6.61 (1H, m, NH)、7.3-7.4 (5H, m, 芳香族-H)。

【0116】

【製造例4】

N^a -ベンジルオキシカルボニル-N^e-tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジン N-(ピペリジン-1-イル) アミド (化合物4)

N^a -ベンジルオキシカルボニル-N^e-tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジ

ンおよび1-アミノピペリジンを用いて製造例2と同様の操作により白色固体の表記化合物（収率83%）を得た。

融点；128-131 ℃、Rf 値；0.17（クロロホルム：メタノール=20:1）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 1.2-1.8 (21H, s+ m 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}(\text{CH}_2)_3 + -(\text{CH}_2)_3$ - of piperidine)、2.7-3.1 (6H, m 、 $\text{N}-\text{CH}_2 + \text{N}-\text{CH}_2 \times 2$)、3.98 (1H, m 、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、4.62 and 4.86 (2H, m 、 $\text{NH} \times 2$)、5.10 (2H, s, $0-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、6.27 (1H, m 、 NH)、7.3-7.4 (5H, m 、芳香族-H)。

【0117】

【製造例5】

N^{a} -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニン N- メチルアミド（化合物5）

N^{a} -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニンおよびメチルアミン塩酸塩を用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物（収率84%）を得た。

融点；165-167 ℃、Rf 値；0.55（クロロホルム：メタノール=10:1）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 1.38 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2.75 (3H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、3.02 and 3.18 (1H each, m 、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、4.34 (1H, m 、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、5.08 (1H, m 、 NH)、6.08 (1H, m 、 NH)、7.2-7.6 (4H, m 、芳香族-H)。

【0118】

【製造例6】

N^{a} -ベンジルオキシカルボニル- N^{e} -tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジン N-(2-ヒドロキシ-1-(RS) メチルエチル) アミド（化合物6）

N^{a} -ベンジルオキシカルボニル- N^{e} -tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジンおよびDL-2-アミノ-1-プロパノールを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物（収率87%）を得た。

融点；115-116 ℃、Rf 値；0.096（クロロホルム：メタノール=20:1）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 1.14 (3H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.30-1.90 (15H, s+ m 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}(\text{CH}_2)_3$)、3.08 (2H, m 、 $\text{NH}-\text{CH}_2$)、3.25 (1H, m 、 C

H-CH₃)、3.47 and 3.64 (1H each, ■、CH₂-OH)、4.11 (1H, ■、NH-CH-CO)、4.73 (1H, ■、OH)、5.08 (2H, s、O-CH₂-Ph)、5.78 (1H, ■、NH)、6.42 and 6.56 (2H, ■、NH × 2)、7.35 (5H, ■、芳香族-H)。

【0119】

【製造例7】

N^a-tert-ブチルオキシカルボニル-N^d-ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチンN-メチルアミド（化合物7）

N^a-tert-ブチルオキシカルボニル-N^d-ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチンおよびメチルアミン塩酸塩を用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物（収率92%）を得た。

融点；141-143 °C、Rf 値；0.22（クロロホルム：メタノール=20:1）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.41 (9H, s、C(CH₃)₃)、1.57 (2H, ■、CH₂-CH₂-CH₂)、1.77 (2H, ■、CH-CH₂-)、2.75 (3H, d、J = 4.7 Hz、NH-CH₃)、3.17 and 3.35 (1H each, ■、NH-CH₂)、4.18 (1H, ■、NH-CH-CO)、4.9-5.3 (4H, ■、O-CH₂-Ph + NH × 2)、6.42 (1H, ■、NH)、7.2-7.5 (5H, ■、芳香族-H)。

【0120】

【製造例8】

N^a-tert-ブチルオキシカルボニル-N^d-ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチンN-シクロプロピルアミド（化合物8）

N^a-tert-ブチルオキシカルボニル-N^d-ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチンおよびシクロプロピルアミンを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物（収率95%）を得た。

融点；146-147 °C、Rf 値；0.27（クロロホルム：メタノール=20:1）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.48 (2H, ■、CH₂ of cyclopropyl)、0.74 (2H, ■、CH₂ of cyclopropyl)、1.43 (9H, s、C(CH₃)₃)、1.56 (4H, ■、CH-(CH₂)₂-)、2.69 (1H, ■、CH of cyclopropyl)、3.16 and 3.37 (1H each, ■、NH-CH₂)、4.14 (1H, ■、NH-CH-CO)、5.09 (2H, ■、O-CH₂-Ph)、5.02 and 5.22 (1H each, ■、NH × 2)、6.60 (1H, ■、NH)、7.2-7.5 (5H, ■、芳香族-H)。

【0121】

【製造例9】

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル- N^g , N^g -ジベンジルオキシカルボニル-L-アルギニン N-メチルアミド（化合物9）
 - N^a -tert-ブチルオキシカルボニル- N^g , N^g -ジベンジルオキシカルボニル-L-アルギニンおよびメチルアミンを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物（収率96%）を得た。

融点；154-156 ℃、Rf 値；0.35（クロロホルム：メタノール=20:1）。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.44 (9H, s, $C(CH_3)_3$)、1.71 (4H, m, $CH-(CH_2)_2$)、2.44 (3H, d, $J = 4.8$ Hz, $NH-CH_3$)、3.80 and 4.10 (2H, m, $NH-CH_2$)、4.20 (1H, m, $NH-CH-CO$)、5.1-5.3 (4H, m, $O-CH_2-Ph \times 2$)、5.72 (1H, m, NH)、6.55 (1H, m, NH)、7.3-7.5 (10H, m, 芳香族-H)、9.33 and 9.43 (2H, m, NH $\times 2$)。

【0122】

【製造例10】

2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-N¹,N²-ジベンジルオキシカルボニルグアニジノブタン酸 N-メチルアミド（化合物10）
 4-アミノ-2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノブタン酸 N-メチルアミド (15.2 g, 65.7 mmol) をDMF (300 ml) に溶解し、TEA (9.16 ml, 65.7 mmol) および1H-ピラゾール-N,N'-ビス(ベンジルオキシカルボニル)カルボキサミジン (29.8 g, 78.8 mmol) を加え室温で15時間攪拌した。AcOEt (1000 ml) を加え、飽和食塩水、1N塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた反応混合物をカラムクロマトグラム（シリカゲル；800 g、ベンゼン:AcOEt = 5:1 ~ 3:2 の混合溶媒で溶出）で精製することにより、白色固体の表記化合物 (17.2 g, 48%)を得た。

融点；128 ℃、Rf 値；0.68（クロロホルム：メタノール=10:1）。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.40 (9H, s, $C(CH_3)_3$)、1.8-2.0 (2H, m, $CH-(CH_2)-$)、2.60 (3H, d, $J = 4.8$ Hz, $NH-CH_3$)、3.17 and 3.82 (1H each, m, $NH-CH_2$)、4.13 (1H, m, $NH-CH-CO$)、5.09 and 5.19 (2H each, m, $O-CH_2-Ph$)

x 2)、5.64 (1H、■、NH)、6.55 (1H、■、NH)、7.2-7.4 (11H、■、NH + 芳香族-H)、8.24 and 8.60 (2H、■、NH x 2)。

【0123】

【製造例11】

N^a-ベンジルオキシカルボニル-L-4'-[テトラエチル ピス(ホスホニル)メチルイミノ]フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物11)

N^a-ベンジルオキシカルボニル-L-4'-アミノフェニルアラニン N-メチルアミド (3.00 g、9.16 mmol)、オルトギ酸エチル (1.83 ml、11.0 mmol) および亜リン酸ジエチル (4.72 ml、36.6 mmol) の混合物を140 ~ 160 °Cで2時間攪拌した。未反応の亜リン酸ジエチルと反応で生成したEtOHを減圧留去し反応混合物をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 500 g、CH₂Cl₂: MeOH=40:1 ~ 20:1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、淡黄色固体の表記化合物 (3.97 g、71%) を得た。

融点; 126-128 °C、Rf 値; 0.44 (クロロホルム:メタノール=10:1)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm; 1.0-1.4 (12H、■、CH₂-CH₃ x 4)、2.70 (3H、d、J = 4.8 Hz、NH-CH₃)、2.92 (2H、brd、J = 6.8 Hz、C₆H₄-CH₂)、3.8-4.5 (10H、■、CH₂-CH₃ x 4 + NH-CH-CO + P-CH-P)、5.07 (2H、s、O-CH₂-Ph)、5.40 (1H、■、NH)、5.90 (1H、■、NH)、6.5-7.2 (4H、■、C₆H₄)、7.2-7.6 (10H、■、芳香族-H + NH)。

【0124】

【製造例12】

N^a-ベンジルオキシカルボニル-L-4'-[テトラメチル ピス(ホスホニル)メチルイミノ]フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物12)

N^a-ベンジルオキシカルボニル-L-4'-アミノフェニルアラニン N-メチルアミド (115 g、350 mmol)、オルトギ酸エチル (78 g、530 mmol) および亜リン酸ジメチル (154 g、1.40 mol) を用いて製造例11と同様の操作により、淡黄色固体の表記化合物 (157 g、80%) を得た。

融点; 150-153 °C、Rf 値; 0.41 (クロロホルム:メタノール=10:1)。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm; 2.67 (3H、s、NH-CH₃)、2.73 and 2.98 (1H each,

■、 $C_6H_4-\underline{CH_2}$)、3.73-3.78 (12H、■、 $O-\underline{CH_3} \times 4$)、4.25 (1H、■、 $NH-\underline{CH-CO}$)、4.6-4.7 (1H、■、 $P-\underline{CH-P}$)、5.02 (2H、s、 $O-\underline{CH_2-Ph}$)、6.7-7.1 (4H、■、 C_6H_4)、7.2-7.3 (5H、■、芳香族-H)。

【0125】

【製造例13】

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-N^e-2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド（化合物13）

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-N^e-2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジンおよびメチルアミン塩酸塩を用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物（収率94%）を得た。

融点；109-110℃、Rf 値；0.48（クロロホルム：メタノール=10:1）。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm ; 1.3-1.9 (15H、s + ■、 $C(CH_3)_3 + CH-(CH_2)_3 -$)、2.80 (3H、d、J = 4.8 Hz、 $NH-\underline{CH_3}$)、3.20 (2H、■、 $NH-\underline{CH_2}$)、4.04 (1H、■、 $NH-\underline{CH-CO}$)、4.95 and 5.14 (1H each、■、NH $\times 2$)、5.21 (2H、s、 $O-\underline{CH_2-C_6H_4}$)、6.21 (1H、■、NH)、7.2-7.5 (4H、■、芳香族-H)。

【0126】

【製造例14】

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニン N-(2-ベンジルオキシエチル)アミド（化合物14）

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニンおよび0-ベンジルアミノエタノールを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物（収率90%）を得た。

融点；99-102℃、Rf 値；0.55（クロロホルム：メタノール=20:1）。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm ; 1.39 (9H、s、 $C(CH_3)_3$)、3.03 and 3.16 (1H each、■、 $C_6H_4-\underline{CH_2}$)、3.4-3.5 (4H、■、 $NH-\underline{CH_2-CH_2-O}$)、4.33 (1H、■、 $NH-\underline{CH-CO}$)、4.46 (2H、s、 $O-\underline{CH_2-Ph}$)、5.01 (1H、■、NH)、6.22 (1H、■、NH)、7.2-7.6 (9H、■、芳香族-H)。

【0127】

【製造例15】

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-N e -2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジンN-(2-ベンジルオキシエチル)アミド(化合物15)

N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-N e -2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジンおよびO-ベンジルアミノエタノールを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物(収率99%)を得た。

融点；69-71℃、Rf 値；0.60(クロロホルム：メタノール=10:1)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 1.2-1.9 (15H, s + m, $C(CH_3)_3$ + $CH-(CH_2)_3$ -)、3.18 (2H, m, $NH-CH_2$)、3.4-3.6 (4H, m, $NH-CH_2-CH_2-O$)、4.04 (1H, m, NH-CH-CO)、4.51 (2H, s, O-CH₂-Ph)、4.93 and 5.12 (1H each, m, NH × 2)、5.21 (2H, s, C(=O)O-CH₂-C₆H₄)、6.44 (1H, m, NH)、7.2-7.5 (9H, m, 芳香族-H)。

【0128】

【製造例16】

3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-6-フェニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸(化合物16)

a) ベンジル 2(R)-プロモ-4-メチルペンタノエート(化合物16-a)
2(R)-プロモ-4-メチルペンタン酸(28.5 g, 146 mmol)、ベンジルアルコール(18.1 ml, 175 mmol)、および、4-ジメチルアミノピリジン(1.90 g, 14.6 mmol)をジクロロメタン(140 ml)に溶解し、氷冷攪拌下、EDC(35.6 g, 175 mmol)を添加した。氷冷下で1時間、さらに室温で一晩攪拌後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム(シリカゲル；700 g、n-ヘキサン:AcOEt = 40:1の混合溶媒で溶出)で精製する事により、無色油状の表記化合物(32.0 g, 77%)を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D = +31.8^0$ (c=1.0, MeOH)、Rf 値；0.48 (AcOEt : n-ヘキサン=1:5)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.9 (6H, 2 × d, J = 6.5 Hz, $CH(CH_3)_2$)、1.67 (1H, m, $(CH_3)_2CH$)、1.90 (2H, m, $(CH_3)_2CH-CH_2$)、4.30 (1H, t, J = 7 Hz, -CH-Br)、5.2 (2H, s, CH_2 -Ph)、7.32 (5H, s, 芳香族-H)。

【0129】

b) ジベンジル 3(RS)-tert- プチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルスクシネート（化合物16-b）

ベンジル tert- プチルマロネート（24.9 g、99.6 mmol）を DMF（60 ml）に溶解し、0 ℃で攪拌下、tert- プトキシカリウム（13.4 g、120 mmol）を少しづつ添加した。室温で1時間攪拌後、再び0 ℃とし、化合物 16-a（28.4 g、99.6 mmol）の DMF（60 ml）溶液を1時間で滴下した。5 ℃で15時間攪拌後、AcOEt（2 L）を加え、飽和食塩水、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム（シリカゲル；750 g、n-ヘキサン：AcOEt = 20 : 1 の混合溶媒で溶出）で精製する事により、無色油状の表記化合物（40.0 g、89%）を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D = +16.7^0$ (c=1.0、MeOH)、Rf 値；0.56 (AcOEt : n-ヘキサン = 1 : 5)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.82 (6H、2xd、J = 10 Hz、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.15-1.8 (12H、2x s + m、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ 、+ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、3.2 (1H、m、 $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}$)、3.7 (1H、m、 $\text{CO}-\text{CH}-\text{CO}$)、5.1 (4H、m、 CH_2-Ph x 2)、7.32 (10H、s、芳香族-H)。

【0130】

c) ジベンジル 3(RS)-tert- プチルオキシカルボニル-3- シンナミル-2(R)-イソブチルスクシネート（化合物16-c）

化合物 16-b（9.49 g、20.9 mmol）を DMF（100 ml）に溶解し、室温で攪拌下、60% 水素化ナトリウム（1.0 g、25.1 mmol）を少しづつ添加した。室温で2時間攪拌後、0 ℃に冷却しシンナミル ブロミド（5.35 g、27.2 mmol）を少しづつ加え 5℃で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、AcOEt(500 ml) を加え、飽和食塩水、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去しカラムクロマトグラム（シリカゲル；700 g、n-ヘキサン：AcOEt = 20 : 1 の混合溶媒で溶出）で精製することにより、無色油状の表記化合物（10.9 g

、91%)を得た。

Rf 値; 0.34 (AcOEt : n-ヘキサン=1 : 9)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.7-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-2.1 (12H、■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ 、+ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2.8 (2H、bd、J = 5.4 Hz、 $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$)、3.0-3.3 (1H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}$)、5.0-5.2 (4H、■、 $\text{CH}_2-\text{O} \times 2$)、6.1-6.4 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$)、7.1-7.5 (15H、■、芳香族-H)。

【0131】

d) 3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-6-フェニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸 (化合物16)

化合物 16-c (4.2 g、7.36 mmol)をエタノール (35 ml) に溶解し10% パラジウム炭素 (50% 湿体、1.3 g) を添加後、水素を流しながら室温で 7 時間激烈に攪拌した。触媒を濾別後、エタノールを減圧留去し、残渣に、N-メチルモルホリン (0.81 ml、7.36 mmol)とトルエン (50 ml) を加え、2時間環流した。反応液を、1N 塩酸、飽和食塩水の順でそれぞれ 2 回ずつ分液洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム (シリカゲル；150 g、クロロホルム：メタノール=200 : 1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、無色油状の表記化合物 (1.1 g、43%) を得た。

Rf 値; 0.60 (クロロホルム：メタノール：酢酸=95 : 5 : 3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.88 (6H、bd、J = 5.7 Hz、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-2.0 (16H、■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ 、+ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ + $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、2.4-2.8 (4H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$ + CH_2-Ph)、7.0-7.4 (5H、■、芳香族-H)。

【0132】

【製造例17】

3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2(R)-イソブチルヘキサン酸 (化合物17)

化合物 16-b とヨウ化メタリルを用いて製造例 16-c、d と同様の操作を行い淡黄色油状の表記化合物 (通算収率52%) を得た。

Rf 値; 0.23 (AcOEt : n-ヘキサン=1 : 4)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.90 (12H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、1.0-1.3 (2H、■

、CH(CH₃)₂ × 2)、1.4-1.8 (13H、S + ■、CH₂-CH(CH₃)₂ × 2+ C(CH₃)₃)、2.5-2.7 (2H、■、CH-CO × 2)。

【0133】

【製造例18】

2(R)-[1(RS)-(tert-ブチルオキシカルボニル)エチル]-4-メチルペンタン酸(化合物18)

化合物16-bとヨウ化メチルを用いて製造例16-c、dと同様の操作を行い淡黄色油状の表記化合物(通算収率79%)を得た。

Rf 値; 0.28 (クロロホルム:メタノール=20:1)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm; 0.91 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.1-1.3 (4H、■、CH(CH₃)₂+CO-CH-CH₃)、1.4-1.8 (11H、S + ■、CH₂-CH(CH₃)₂+C(CH₃)₃)、2.59 and 2.73 (2H、■、CH-CO × 2)。

【0134】

【製造例19】

3(R)-カルボキシ-5-メチル-2(RS)-(3-フェニルプロピル)ヘキサン酸-N-ベンジルオキシ-N-ベンジルオキシカルボニルアミド(化合物19)

a) 5-メチル-2(RS)-(3-フェニルプロピル)-3(R)-2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル-ヘキサン酸-N-ベンジルオキシ-N-ベンジルオキシカルボニルアミド(化合物19-a)

5-メチル-2(RS)-(3-フェニルプロピル)-3(R)-2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル-ヘキサン酸(1.00 g、2.27 mmol)をCH₂Cl₂(20 ml)に溶解し窒素雰囲気下0℃に冷却した。DMF(5滴)、オキザリルクロリド(217 μl、2.49 mmol)をシリングで加え0℃で20分間攪拌した。この溶液を0-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニルヒドロキシルアミン(640 mg、2.49 mmol)、TEA(1.04 ml、7.47 mmol)のCH₂Cl₂(20 ml)溶液に窒素雰囲気下0℃を保ちながら滴下し、反応溶液を室温で15時間攪拌した。反応液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム(シリカゲル; 40 g、n-ヘキサン:AcOEt = 10:1の混合溶媒で溶出)で精製することにより

、無色油状の表記化合物(1.1 g、43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.3 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.4-1.9 (6H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、2.53 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、2.84 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、3.83 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、4.66 (2H、s、 CH_2-CCl_3)、4.88 (2H、s、 $0-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、5.26 (2H、s、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、7.0-7.4 (15H、■、芳香族-H)。

【0135】

b) 3(R)-カルボキシ-5-メチル-2(RS)-(3-フェニルプロピル)ヘキサン酸-N-ベンジルオキシ-N-ベンジルオキシカルボニルアミド(化合物19)

化合物19-a (800 mg、1.21 mmol)を酢酸(30 ml)に溶解し亜鉛末(2.80 g、36.0 mmol)を加え室温で2.5時間攪拌した。亜鉛末を濾別し酢酸を留去後、AcOEtを加えた。AcOEt溶液を飽和食塩水、1N 塩酸、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム(シリカゲル；50 g、n-ヘキサン:AcOEt = 5:1の混合溶媒で溶出)で精製することにより、無色油状の表記化合物(430 mg、68%)を得た。

Rf 値；0.37 (AcOEt : n-ヘキサン = 1 : 2)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.3 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.4-1.9 (6H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、2.55 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、2.92 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、3.91 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、4.87 (2H、s、 $0-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、5.26 (2H、s、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$)、7.0-7.4 (15H、■、芳香族-H)。

【0136】

【製造例20】

3(RS)-tert-ブトキシカルボニル-6-[4'-(N^1,N^2 -ジベンジルオキシカルボニルグアニド)フェニル]-2(R)-イソブチルヘキサン酸(化合物20)

a) ジベンジル 3(RS)-tert-ブトキシカルボニル-3-(4'-ニトロシンナミル)-2(R)-イソブチルスクシネート(化合物20-a)

化合物16-bと4-ニトロシンナミルブロミドを用いて製造例16-cと同様の操作を

行い黄色油状の表記化合物(収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.5 (12H、s + ■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2.90 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$)、3.21 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、5.03 and 5.14 (2H each、s x 2、 $0-\text{CH}_2-\text{Ph} \times 2$)、6.3-6.5 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$)、7.2-7.4 (12H、■、芳香族-H)、8.1 (2H、■、芳香族-H)。

【O 137】

b) 3(RS)-tert-ブトキシカルボニル-3-(4'-アミノフェニレントリメチレン)-2(R)-イソブチルコハク酸(化合物20-b)

化合物20-a (4.50 g、7.31 mmol)をエタノール (100 ml)に溶解し5%パラジウム炭素(50% 湿体、2.5 g)を添加後、水素を流しながら室温で2時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、エタノールを減圧留去し無色油状の表記化合物(定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-2.0 (16H、■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$)、2.49 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$)、2.7-3.5 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、6.7-7.1 (4H、■、芳香族-H)。

【O 138】

c) 3(RS)-tert-ブトキシカルボニル-6-[4'-(N^1,N^2 -ジベンジルオキシカルボニルグアニド)フェニル]-2(R)-イソブチルヘキサン酸(化合物20)

化合物20-b (2.98 g、7.31 mmol)をDMF (30 ml)に溶解し、TEA (3.10 ml、21.9 mmol)および1H-ピラゾール- N,N' -ビス(ベンジルオキシカルボニル)カルボキサミジン (3.32 g、8.77 mmol)を加え40°Cで15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、 AcOEt (100 ml)に溶解し1N 塩酸、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム(シリカゲル；400 g、 $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 200 : 1$ の混合溶媒で溶出)で精製することにより、無色油状の表記化合物(1.03 g、21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.8 (16H、■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$)、2.4-2.7 (4H、■、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 + \text{CH}-\text{CO} \times 2$)、5.1-5.3 (4H、■、 $0-\text{CH}_2-\text{Ph} \times 2$)、7.10 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$)、7.2-7.5 (14H、■、芳香族-H)。

【0139】

【製造例21】

メチル 3(R)-カルボキシ-2(S)-ヒドロキシ-5-メチルヘキサノエート（化合物21）

3(R)-カルボキシ-2(S)-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸（440 mg、2.31 mmol）に無水トリフルオロ酢酸（4 mL）を加え、0℃で4時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にメタノール（4 mL）を加え0℃で2時間攪拌し、メタノールを留去後、カラムクロマトグラム（シリカゲル；35 g、クロロホルム：メタノール=20:1の混合溶媒で溶出）で精製する事により、無色油状の表記化合物（344 mg、73%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.94 (6H, d, $J=5.0$ Hz, $\underline{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$)、1.3-2.0 (16H, m, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH-CH}_2}$)、2.8-3.2 (1H, m, $\underline{\text{CH-CO}_2\text{H}}$)、3.82 (3H, s, $\underline{\text{OCH}_3}$)、4.29 (1H, d, $J=3.5$ Hz, $\underline{\text{HO-CH}}$)、6.6 (2H, brm, $\underline{\text{OH}} + \underline{\text{CO}_2\text{H}}$)。

【0140】

【製造例22】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - \text{N}^{\text{e}} - \text{アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩}$ （化合物22）

a) $\text{N}^{\text{e}} - \text{ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド・1 塩酸塩}$ （化合物22-a）

化合物1（8.20 g、20.8 mmol）を氷冷下4N HCl（AcOEt溶液、100 mL）に溶解し、同じ温度で45分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にEt₂O（100 mL）を加え析出した結晶を濾取、減圧下乾燥し白色結晶の表記化合物（定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 1.3-1.8 (6H, m, $\underline{\text{CH}(\text{CH}_2)_3}$)、2.70 (3H, s, $\underline{\text{NH-CH}_3}$)、3.27 (2H, m, $-0\text{C}(=\text{O})\text{NH-CH}_2$)、4.25 (1H, m, $\underline{\text{NH-CH-CO}}$)、5.05 (2H, s, $\underline{\text{O-CH}_2-\text{Ph}}$)、7.2-7.5 (5H, m, 芳香族-H)。

【0141】

b) $\text{N}^{\text{a}} - [4-\text{tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - \text{N}^{\text{e}} - \text{ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド}$ （化合物22-b）

化合物22-a (6.86 g、20.8 mmol) を DMF (26 ml) - CH₂Cl₂ (60 ml) に溶解し -15℃で攪拌下、化合物18 (4.60 g、18.8 mmol)、HOBT (3.40 g、24.9 mmol)、EDC (4.77 g、24.9 mmol) およびTEA (2.89 ml、20.8 mmol) を順に添加した。-15℃で1時間、さらに室温で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。AcOEt (200 ml) を加え、飽和食塩水、1N塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた反応混合物をカラムクロマトグラム(シリカゲル；200 g、クロロホルム：メタノール=40:1 の混合溶媒で溶出)で精製することにより白色固体の表記化合物 (6.87 g、70%)を得た。

Rf 値；0.55 (クロロホルム：メタノール=10:1)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.8-0.9 (6H、m、CH(CH₃)₂)、1.0-1.2 (4H、m、CO-CH-CH₃ + CH(CH₃)₂)、1.3-1.9 (17H、s + m、CH₂-CH(CH₃)₂ + (CH₂)₃-CH₂-NH + C(CH₃)₃)、2.4-2.7 (5H、d + m、J=4.7 Hz、NH-CH₃ + CH-CO × 2)、3.2-3.4 (2H、m、CH₂-NH)、4.25 (1H、m、NH-CH-CO)、5.10 (2H、s、O-CH₂-Ph)、6.5 (1H、m、NH)、7.0-7.2 (2H、m、NH × 2)、7.2-7.5 (5H、m、芳香族-H)。

【0142】

c) N^a - [4-ヒドロキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-N^e - ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物22-c)

化合物 22-b (3.4 g、6.54 mmol)に氷冷した95% トリフロロ酢酸 (水5%含有、20 ml)を加え、5℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、Et₂Oを加えて室温で1時間攪拌後、析出した固形物を濾取し、乾燥する事により、無色ガラス状の表記化合物 (3.0 g、99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.8-1.0 (6H、m、CH(CH₃)₂)、1.0-1.3 (4H、m、CO-CH-CH₃ + CH(CH₃)₂)、1.3-1.8 (8H、m、CH₂-CH(CH₃)₂ + CH-(CH₂)₃)、2.49 (1H、m、CH-CO)、2.75 (4H、m、NH-CH₃ + CH-CO)、2.94 (2H、m、CH₂-NH)、4.30 (1H、m、NH-CH-CO)、5.12 (2H、s、O-CH₂-Ph)、6.5 (1H、m、NH)、7.0-7.1 (2H、m、NH × 2)、7.2-7.5 (5H、m、芳香族-H)。

【0143】

d) N^a-[4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-N^e-アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド（化合物22-d）

化合物22-c (2.0 g、4.31 mmol)をメタノール (40 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50% 湿体、1.0 g) を添加後、水素を流しながら室温で 3.5時間激烈に攪拌した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をDMF (40 ml) に溶解し0 °Cに冷却後、TEA (1.93 ml、13.8 mmol) およびエチルアセトイミデート塩酸塩 (577 mg、4.53 mmol) を添加した。

室温で15時間攪拌後0 °Cに冷却し、HOBT (612 mg、24.9 mmol)、0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.38 g、8.62 mmol)、EDC (1.65 g、8.62 mmol) およびTEA (1.20 ml、8.62 mmol) を順に添加した。室温で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。この反応混合物をダイヤイオン HP-20 (三菱化学；200 ml、0-70% メタノール水溶液で溶出) およびカラムクロマトグラム (シリカゲル；70 g、クロロホルム：メタノール：酢酸=10:2:1 から5:2:1 の混合溶媒で溶出) で精製し、水 (30 ml) を加えて凍結乾燥する事により、白色無定形粉末の表記化合物 (1.0 g、49%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃Cl) δ ppm ; 0.7-0.9 (6H、■、CH(CH₃)₂)、0.9-1.1 (4H、■、CO-CH-CH₃ + CH(CH₃)₂)、1.2-1.9 (8H、■、CH₂-CH(CH₃)₂ + CH-(CH₂)₃)、1.94 (3H、s、CH₃CO₂H)、2.18 (3H、s、C-CH₃)、2.55 (1H、■、CH-CO)、2.73 (4H、■、NH-CH₃ + CH-CO)、3.0-3.4 (2H、■、CH₂-NH)、4.36 (1H、■、NH-CH-CO)、4.89 (2H、s、O-CH₂-Ph)、7.2-7.4 (5H、■、芳香族-H)。

【0144】

e) N^a-[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-N^e-アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩（化合物22-e）

化合物22-dの化合物 (1.0 g、2.10 mmol) を酢酸 (10 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50% 湿体、1.0 g) を添加後、水素を流しながら室温で 2.0時間激烈に攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去した。得られた残渣にEt₂O (20

■1) を加え析出した結晶を濾取することにより白色結晶の表記化合物 (889 mg、95%)を得た。

融点；161-165 ℃、Rf 値；0.15 (クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1)、0.43 (n-BuOH : AcOH : 水=4 : 1 : 1)、FABMS (M^++1) : 386。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.1 (4H、■、 $\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.3-1.9 (8H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH}$)、1.94 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.24 (4H、s+■、 $\text{C}-\text{CH}_3 + \text{CH}-\text{CO}$)、2.55 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.72 (3H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、3.22 (2H、■、 CH_2-NH)、4.28 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)。

【0145】

【製造例23】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - \text{L}-4' - \text{アミノメチレンフェニルアラニン N-メチルアミド} \cdot 1 \text{ 酢酸塩}$ (化合物23)

a) $\text{N}^{\text{a}} - [4\text{-tert- プトキシ-2(R)-イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - \text{L}-4'$ - シアノフェニルアラニン N-メチルアミド (化合物23-a)

化合物5および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (収率80%)を得た。

融点；160-164 ℃、Rf 値；0.60 (クロロホルム：メタノール=10 : 1)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.7-0.9 (9H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.2-1.5 (12H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2.41 (2H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、2.73 (3H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、3.0-3.4 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、4.12 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、6.27 and 6.58 (1H each、■、 $\text{NH} \times 2$)、7.33-7.59 (4H、■、芳香族-H)。

【0146】

b) $\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{N-ベンジルオキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - \text{L}-4' - \text{シアノフェニルアラニン N-メチルアミド}$ (23-b)

化合物23-a (36.9 g、85.9 mmol)に氷冷した95%トリフロロ酢酸(水5%含有、200 ml)を加え、5 ℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、 Et_2O を加えて室温で1時間攪拌後、析出した固体物を濾取し乾燥した。

得られた固体物をDMF (300 ml) に溶解し-15 ℃に冷却後、HOBT (13.9 g, 103 mmol) 、0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (20.6 g, 129 mmol) 、EDC (19.7 g, 103 mmol) およびTEA (18.0 ml, 129 mmol) を順に添加した。室温で15時間攪拌後、反応混合液を水 (2 L) に滴下し析出した結晶を濾取した。得られた結晶を1N塩酸、10%Na₂CO₃水溶液、水、Et₂Oの順で洗浄し減圧下乾燥し白色結晶の表記化合物 (39.2 g, 95%)を得た。

Rf 値; 0.42 and 0.47 (クロロホルム:メタノール=10:1)。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm ; 0.5-1.0 (1H, ■, CH(CH₃)₂ + CO-CH-CH₃)、1.2-1.5 (2H, ■, CH₂-CH(CH₃)₂)、2.0 and 2.34 (1H each, ■, CH-CO x 2)、2.73 (3H, ■, NH-CH₃)、2.98 and 3.19 (1H each, ■, C₆H₄-CH₂)、3.59 (1H, ■, NH-CH-CO)、4.63 (1H, ■, NH)、4.86 (2H, ■, O-CH₂-Ph)、7.13 (1H, ■, NH)、7.3-7.6 (9H, ■, 芳香族-H)。

【0147】

c) N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-4'-アミノメチレンフェニルアラニン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物23)

化合物23-b (10.0 g, 20.8 mmol) を酢酸 (90 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50% 湿体、5 g) を添加後、水素を流しながら室温で16時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去し得られた残渣を水 (80 ml) に溶解し凍結乾燥した。この粗生成物を逆相カラムクロマトグラム (富士シリシア化学 Chromatorex ODS-1020T ; 500 g, 0%から4%メタノール / 0.1% 酢酸水溶液で溶出) を用いて精製後、凍結乾燥することにより、白色固体の表記化合物 (6.7 g, 71%)を得た。

融点; 223-226 ℃、Rf 値; 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.52 and 0.60 (n-BuOH : AcOH : 水=4:1:1)。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm ; 0.68 (3H, ■, CO-CH-CH₃)、0.7-0.9 (6H, ■, CH(C₆H₄)₂)、1.2-1.6 (4H, ■, CH₂-CH(CH₃)₂)、1.93 (3H, s, CH₃CO₂H)、2.57 (2H, ■, CH-CO x 2)、2.66 (3H, ■, NH-CH₃)、2.89-3.30 (2H, ■, C₆H₄-CH₂)、4.04 (2H, ■, CH₂-NH₂)、4.67 (1H, ■, NH-CH-CO)、7.35 (4H, ■, 芳香

族-H)。

【0148】

【製造例24】

N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物24)

a) N^a -[4-tert-ブトキシ-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]- N^g,N^g -ジベンジルオキシカルボニル-L-アルギニン N-メチルアミド (化合物24-a)

化合物9および化合物17を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(収率66%)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.8-0.9 (12H, ■, $CH(CH_3)_2 \times 2$)、1.1-1.3 (2H, ■, $CH(CH_3)_2 \times 2$)、1.4-2.0 (17H, s + ■, $CH_2-CH(CH_3)_2 \times 2 + (CH_2)_2-CH_2-NH + C(CH_3)_3$)、2.4-2.6 (2H, ■, $CH-CO \times 2$)、2.72 (3H, d, $J=4.8$ Hz, NH- CH_3)、3.6-3.9 (2H, ■, CH_2-NH)、4.32 (1H, ■, NH- $CH-CO$)、5.0-5.3 (4H, s $\times 2$, O- CH_2 -Ph $\times 2$)、7.0 (1H, ■, NH)、7.2-7.5 (11H, ■, 芳香族-H + NH)、8.3 and 8.5 (2H, ■, NH $\times 2$)。

【0149】

b) N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物24)

化合物24-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率60%)を得た。

1H -NMR (CD_3OD) δ ppm : 0.6-0.9 (12H, ■, $CH(CH_3)_2 \times 2$)、1.0-1.2 (2H, ■, $CH(CH_3)_2 \times 2$)、1.3-1.9 (8H, ■, $CH_2-CH(CH_3)_2 \times 2 + (CH_2)_2-CH_2-NH$)、1.96 (3H, s, CH_3CO_2H)、2.4-2.6 (2H, ■, $CH-CO \times 2$)、2.72 (3H, s, NH- CH_3)、3.6-3.9 (2H, ■, CH_2-NH)、4.27 (1H, ■, NH- $CH-CO$)。

【0150】

【製造例25】

N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物25)

a) $N^a - [4\text{-tert-} \text{ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル}] - N^g$
 $N^g - \text{ジベンジルオキシカルボニル-L-アルギニン N-メチルアミド}$ (化合物25-a)

化合物9および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(収率57%)を得た。

$^1H\text{-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.7-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.3 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.3-2.0 (15H、s + ■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH} + \text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2.2-2.7 (5H、d + ■、J = 4.8 Hz、 $\text{NH}-\text{CH}_3 + \text{CH}-\text{CO} \times 2$)、3.6-4.6 (3H、■、 $\text{CH}_2-\text{NH} + \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、5.14 and 5.23 (4H、s x 2、O- CH_2- Ph x 2)、6.5-7.1 (3H、■、NH x 3)、7.2-7.5 (10H、■、芳香族-H)、9.5 (1H、■、NH)。

【0151】

b) $N^a - [4\text{-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル}] - L\text{-アルギニン N-メチルアミド}\cdot 1\text{ 酢酸塩}$ (化合物25)

化合物25-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色無定形粉末の表記化合物(通算収率53%)を得た。

Rf 値；0.15 (クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1)、0.47 (n-BuOH : AcOH : 水=4 : 1 : 1)、FABMS ($M^+ + 1$) : 373。

$^1H\text{-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.2 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.3-1.9 (6H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}$)、1.94 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.2-2.6 (2H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、2.73 (3H、s、NH- CH_3)、3.6-3.8 (2H、■、 CH_2-NH)、4.26 (1H、■、NH- $\text{CH}-\text{CO}$)。

【0152】

【製造例26】

$N^4-[3\text{-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル}-N^1\text{-ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2-(RS)-(3-フェニルプロピル)スクシンアミド}\cdot 1\text{ 酢酸塩}$ (化合物26)

a) [4-tert- ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)]コハク酸 $N-[3-N^1, N^2\text{-ジベンジルオキシカルボニルグアニジノ-1(S)-メチルカルバモイ}$

ル-n- プロピル] アミド (化合物 26-a)

化合物10および化合物16を用いて製造例22-a、b と同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (収率55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.87 (6H、 ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 1.2-1.9 (18H、 ■、 CH_2-
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH} + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{Ph} + \text{C}(\text{CH}_3)_3$)、 2.1-2.8 (7H、 d + ■、
 $J = 4.8$ Hz、 $\text{NH}-\text{CH}_3 + \text{CH}-\text{CO} \times 2 + \text{CH}_2-\text{Ph})$ 、 3.6-3.8 (2H、 ■、 CH_2-NH)、
4.45 (1H、 ■、 + $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、 5.0-5.3 (4H、 ■、 $O-\text{CH}_2-\text{Ph} \times 2$)、 7.0 (1H、 ■、
 NH)、 7.2-7.5 (16H、 ■、 芳香族-H + NH)、 8.4 and 8.6 (2H、 ■、 NH $\times 2$)

。

【0153】

b) $\text{N}^4-[3-$ グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- N^1- ヒドロキシ-3
(R)-イソブチル-2-(RS)-(3- フェニルプロピル) スクシンアミド・1 酢酸塩 (化合物 26)

化合物26-aを用いて製造例23-b、c と同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (通算収率51%) を得た。

融点 ; 143-149 °C、 Rf 値 ; 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 5 : 2 : 1)、 0.62 (n-BuOH : AcOH : 水 = 4 : 1 : 1)、 FABMS ($M^{+}+2$) : 464。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 0.87 (6H、 ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 1.1-1.9 (9H、 ■、 CH_2-
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH} + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{Ph})$ 、 2.2-2.8 (7H、 s + ■、 $\text{NH}-\text{CH}_3 + \text{C}$
 $\text{H}-\text{CO} \times 2 + \text{CH}_2-\text{Ph})$ 、 3.6-3.8 (2H、 ■、 CH_2-NH)、 4.25 (1H、 ■、 + $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、
7.1-7.3 (5H、 ■、 芳香族-H)。

【0154】

【製造例 27】

$\text{N}^4-[3-$ グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- N^1- ヒドロキシ-3(R),
2(RS)-ジイソブチルスクシンアミド・1 酢酸塩 (化合物 27)

a) [4-tert- ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)- イソブチル] コハク酸- $\text{N}-[3-$
 N^1,N^2- ジベンジルオキシカルボニルグアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピ
ル] アミド (化合物 27-a)

化合物10および化合物17を用いて製造例22-a、b と同様の操作を行い白色固体

の表記化合物（収率22%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.8-0.9 (12H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、1.1-1.3 (2H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、1.4-1.9 (15H、s + ■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2 + \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH} + \text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2.4-2.6 (2H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、2.71 (3H、d、J = 4.8 Hz、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、3.6-3.8 (2H、■、 CH_2-NH)、4.40 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、5.0-5.3 (4H、■、 $0-\text{CH}_2-\text{Ph} \times 2$)、7.1 (1H、■、NH)、7.2-7.5 (11H、■、芳香族-H + NH)、8.4 and 8.6 (2H、■、NH $\times 2$)。

【0155】

b) $\text{N}^4-[3\text{-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル}-\text{N}^1\text{-ヒドロキシ-3(R),2(RS)-ジイソブチルスクシンアミド・1 酢酸塩}$ （化合物27）

化合物27-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物（通算収率18%）を得た。

融点；165-167 °C、Rf 値；0.27（クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1）、0.66（n-BuOH : AcOH : 水=4 : 1 : 1）、FABMS ($\text{M}^+ + 1$) : 401。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.6-0.75 and 0.8-0.9 (13H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.06 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.3-1.9 (6H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2 + \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$)、1.95 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.4-2.6 (2H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、2.73 (3H、s、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、3.6-3.8 (2H、■、 CH_2-NH)、4.25 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)。

【0156】

【製造例28】

$\text{N}^4-[3\text{-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル}-\text{N}^1\text{-ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2(R or S)-メチルスクシンアミド・1 酢酸塩}$ （化合物28）

a) [4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチル]コハク酸 N-[3- $\text{N}^1,\text{N}^2\text{-ジベンジルオキシカルボニルグアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]$]アミド（化合物28-a）

化合物10および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物（収率25%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.7-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.2 (4H、■、

$\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_3)$ 、1.3-2.1 (13H, s + ■, $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{NH}$ + $\underline{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$)、2.1-2.8 (5H, d + ■, J = 4.8 Hz, $\underline{\text{CH}}-\text{CO} \times 2 + \text{NH}-\underline{\text{CH}_3)$ 、3.2 and 3.6 (1H each, ■, $\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}$)、4.45 (1H, ■, $\text{NH}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)、5.0-5.3 (4H, ■, $\underline{O-\text{CH}_2-\text{Ph}}$ x2)、7.1 (1H, ■, NH)、7.2-7.5 (11H, ■, 芳香族-H + NH)、8.4 and 8.6 (2H, ■, NH x 2)。

【0157】

b) $\text{N}^4-[3-$ グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- N^1- ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2(R or S)-メチルスクシンアミド・1 酢酸塩 (化合物28)

化合物28-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率65%)を得た。

融点; 135-139 °C、Rf 値; 0.15 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.49 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ($\text{M}^+ + 1$): 359。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 0.8-0.9 (6H, ■, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.2 (4H, ■, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_3)$)、1.3-1.9 (4H, ■, $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{NH}$)、1.95 (3H, s, $\underline{\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}}$)、2.2-2.6 (2H, ■, $\underline{\text{CH}}-\text{CO} \times 2$)、2.72 (3H, s, $\text{NH}-\underline{\text{CH}_3}$)、3.6-3.8 (2H, ■, $\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}$)、4.27 (1H, ■, $\text{NH}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)。

【0158】

【製造例29】

$\text{N}^a-[4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}]-\text{L-オルニチン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物29)}$

a) $\text{N}^a-[4-\text{tert-}\text{ブトキシ-2(R)-イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}]-\text{N}^d-\text{ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチン N-メチルアミド (化合物29-a)}$

化合物7および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状の表記化合物(収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.8-1.0 (6H, ■, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.3 (4H, ■, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_3)$)、1.3-1.9 (15H, s + ■, $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ + $\underline{\text{C}(\text{CH}_3)_3}$)、2.5-2.7 (2H, ■, $\underline{\text{CH}}-\text{CO} \times 2$)、2.72 (3H, d, J = 4.8 Hz, $\text{NH}-\underline{\text{CH}_3}$)、3.2-3.4 (2H, ■, $\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}$)、4.30 (1H, ■, $\text{NH}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)、5.09 (2H,

s、O-CH₂-Ph)、6.4-6.7(1H、■、NH)、7.0-7.2(2H、■、NH×2)、7.2-7.5(5H、■、芳香族-H)。

【0159】

b) N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-オルニチン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物29)

化合物29-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色無定形粉末の表記化合物(通算収率28%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm; 0.8-0.9(6H、■、CH(CH₃)₂)、1.0-1.2(4H、■、CH(CH₃)₂+CO-CH-CH₃)、1.3-1.7(6H、■、CH₂-CH(CH₃)₂+CH₂)₂-CH₂-NH)、1.88(3H、s、CH₃CO₂H)、2.4-2.7(5H、■、CH-CO×2+NH-CH₃)、2.85(2H、■、CH₂-NH)、4.27(1H、■、NH-CH-CO)。

【0160】

【製造例30】

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-N^e-アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物30)

a) N^a-[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-N^e-2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド (化合物30-a)

化合物13および化合物16を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状の表記化合物(収率83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm; 0.8-0.9(6H、■、CH(CH₃)₂)、1.08(1H、■、CH(C_H₃)₂)、1.2-1.9(21H、s+■、(CH₂)₃-CH₂-NH+(CH₂)₂-CH₂-Ph+C(CH₃)₃+CH₂CH(CH₃)₂)、2.4-2.6(4H、■、CH-CO×2+CH₂-Ph)、2.77(3H、■、NH-C_H₃)、3.18(2H、■、CH₂-NH)、4.32(1H、■、+NH-CH-CO)、4.91(1H、■、NH)、5.22(2H、■、O-CH₂-C₆H₄)、6.28 and 6.4(2H、■、NH×2)、7.1-7.4(9H、■、芳香族-H)。

【0161】

b) N⁴-ベンジルオキシ-N⁴-ベンジルオキシカルボニル-N¹-[5-ベンジルオキシ

カルボニルアミノ-1(S)-メチルカルバモイルペンチル]-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)スクシンアミド(化合物30-b)

化合物1および化合物19を用いて製造例22-aと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(収率52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.7-1.0 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.0-1.2 (1H、■、CH(CH₃)₂)、1.2-1.9 (12H、■、CH-(CH₂)₃ + (CH₂)₂-CH₂-Ph + CH₂CH(CH₃)₂)、2.4-2.6 (3H、■、CH-CO + CH₂-Ph)、2.73 (3H、d、J = 4.8 Hz、NH-CH₃)、3.1-3.3 (2H、■、CH₂-NH)、3.90 (1H、■、CH-CO)、4.08 (1H、■、NH-CH-CO)、4.80 (2H、■、O-CH₂-Ph)、5.09 and 5.26 (4H、s × 2、C(=O)O-CH₂-Ph × 2、6.5 (1H、■、NH)、7.0-7.2 (2H、■、NH × 2)、7.0-7.4 (20H、■、芳香族-H)。

[0162]

c) N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-リジンN-メチルアミド(化合物30-c)

化合物30-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作(但し接触水素添加にはMeOHを使用した)を行い白色固体の表記化合物(通算収率70%)を得た。

融点: 181-182 °C、Rf 値: 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.56 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 0.7-1.0 (7H、■、CH(CH₃)₂)、1.1-1.7 (12H、■、CH₂-CH(CH₃)₂ + (CH₂)₃-CH₂-NH₂ + (CH₂)₂-CH₂-Ph)、2.3-2.7 (■、NH-CH₃ + C-H-CO × 2 + CH₂-Ph + CH₂-NH₂)、4.18 (1H、■、NH-CH-CO)、7.1-7.3 (5H、■、芳香族-H)。

また、化合物30-bを用いて製造例23-cと同様の操作(但し接触水素添加にはMeOHを使用した)を行い、同様に表記化合物(収率82%)を得た。

[0163]

d) N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-N^e-アセトイミドイル-L-リジンN-メチルアミド・1酢酸塩(化合物30)

化合物30-c (3.78 g、8.42 mmol) をDMF (100 mL) に溶解し0 °Cに冷却後、

TEA (2.41 ml、17.3 mmol) およびエチルアセトイミデート 塩酸塩 (1.13 g、8.84 mmol) を添加し0 °Cで30分、室温で1時間攪拌した。DMFを減圧留去し得られた残渣を逆相カラムクロマトグラム(富士シリシア化学 Chromatorex ODS-1020T; 200 g、4%から20%メタノール / 0.1%酢酸水溶液で溶出)を用いて精製後、凍結乾燥することにより、白色固体の表記化合物(2.50 g、54%)を得た。

融点；119–124 °C、Rf 値；0.29 (クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1)、0.60 (n-BuOH : AcOH : 水=4 : 1 : 1)、FABMS ($M^+ + 2$) : 492。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8–0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0–1.1 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.2–1.9 (12H、■、 $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH} + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{Ph} + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.92 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.19 (3H、s、 $\text{C}-\text{CH}_3$)、2.5–2.6 (4H、■、 $\text{CH}-\text{C}_0 \times 2 + \text{CH}_2-\text{Ph}$)、2.72 (3H、s、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、3.20 (2H、■、 CH_2-NH)、4.27 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.1–7.3 (5H、■、芳香族-H)。

【0164】

【製造例 3 1】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-\text{メチルサクシニル}] - 4' - [\text{テトラメチル ビス(ホスホノ)メチレンイミノ}] - \text{L-フェニルアラニン N-メチルアミド}$ (化合物 3 1)

a) $\text{N}^{\text{a}} - [4-\text{tert-ブトキシ}-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - 4' - [\text{テトラメチル ビス(ホスホノ)メチレンイミノ}] - \text{L-フェニルアラニン N-メチルアミド}$ (化合物 3 1-a)

化合物12 (3.10 g、5.56 mmol) をMeOH (100 ml) に溶解し10%パラジウム炭素 (50%湿体、3.1 g) を添加後、水素を流しながら室温で1.5時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物質をDMF (60 ml) に溶解し-15 °Cで攪拌下、化合物18 (1.36 g、5.56 mmol)、HOBT (900 mg、6.67 mmol)、EDC (1.28 g、6.67 mmol) およびTEA (775 μl、5.58 mmol) を順に添加した。-15 °Cで1時間、さらに室温で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。AcOEt (200 ml) を加え、飽和食塩水、1N塩酸、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥後、溶

媒を減圧留去し残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル; 130 g、クロロホルム:メタノール=20:1の混合溶媒で溶出)で精製することにより、淡黄色油状の表記化合物(1.49 g、41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 0.7-1.2 (9H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.3 (1H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.4-1.8 (11H, ■, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$)、2.3-2.5 (2H, ■, $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、2.72 (3H, ■, $\text{NH}-\text{CH}_3$)、2.95 (2H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.80 (12H, ■, $0-\text{CH}_3 \times 4$)、4.12 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、4.58 (1H, ■, $\text{P}-\text{CH}-\text{P}$)、5.90、6.17 and 6.36 (3H, ■, $\text{NH} \times 3$)、6.61-7.07 (4H, ■, 芳香族-H)。

[0165]

b) $\text{N}^{\text{a}}-[4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-\text{メチルサクシニル}-4'-[\text{テトラメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ}]-\text{L-フェニルアラニン N-メチルアミド}$ (化合物31)

化合物31-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率42%)を得た。

融点; 204-208 °C、 R_f 値; 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.63 ($n\text{-BuOH : AcOH : 水}=4:1:1$)、 $\text{FABMS } (\text{M}^++2)=610$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.6 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、0.72 and 0.79 (6H, d each, $J = 6.6$ and 6.3 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、0.9 and 1.1-1.5 (3H, ■, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.98 and 2.38 (1H each, ■, $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、2.57 (3H, s, $\text{NH}-\text{CH}_3$)、2.6-2.9 (2H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.67 (12H, ■, $0-\text{CH}_3 \times 4$)、4.46 (2H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO} + \text{P}-\text{CH}-\text{P}$)、6.6-7.0 (4H, ■, 芳香族-H)。

[0166]

【製造例32】

$\text{N}^{\text{a}}-[4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-\text{メチルサクシニル}-4'-[\text{トリメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ}]-\text{L-フェニルアラニン N-メチルアミド 1 ナトリウム塩}$ (化合物32)

化合物31-b (1.18 g, 1.94 mmol) を MeOH (15 ml) に溶解し 0 °C に冷却した。2N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.7 ml) を滴下し 室温で 15 時間攪拌した。反応

溶液を再度0℃に冷却後、6N 塩酸でpHを7に調整後溶媒を留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラム（富士シリシア化学 Chromatorex ODS DM-1020 T ; 50 g、1-10% MeOH水溶液で溶出）を用いて精製し、凍結乾燥することにより白色固体の表記化合物（263 mg、22%）を得た。

融点；235-240℃、Rf 値；0.14（クロロホルム：メタノール：酢酸=5:2:1）、0.46（n-BuOH:AcOH:水=4:1:1）。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm : 0.71 (3H, d, J = 6.6 Hz, CO-CH-CH₃)、0.81 and 0.88 (6H, d each, J = 6.6 and 6.3 Hz, CH(CH₃)₂)、1.02 and 1.2-1.6 (3H, m, CH₂-CH(CH₃)₂)、2.08 and 2.48 (1H each, m, CH-CO × 2)、2.66 (3H, s, NH-CH₃)、2.7-3.0 (2H, m, C₆H₄-CH₂)、3.48 (3H, m, O-CH₃ × 4)、3.70 and 3.75 (6H, m, O-CH₃ × 2)、4.07 (1H, m, NH-CH-CO)、4.54 (1H, m, P-CH-P)、6.6-7.1 (4H, m, 芳香族-H)。

【0167】

【製造例33】

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[テトラエチル ピス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド（化合物33）

a) N^a-[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[テトラメチル ピス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド（化合物33-a）

化合物11および化合物18を用いて製造例31-aと同様の操作を行い黄色油状の表記化合物（収率89%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.7-0.9 (6H, m, CH(CH₃)₂)、0.9-1.1 (4H, m, CH(CH₃)₂ + CO-CH-CH₃)、1.2-1.35 (12H, m, CH₂-CH₃ × 4)、1.43 (9H, s, C(CH₃)₃)、1.6-1.9 (2H, m, CH₂-CH(CH₃)₂)、2.3-2.5 (2H, m, CH-CO × 2)、2.69 (3H, m, NH-CH₃)、2.95-3.1 (2H, m, C₆H₄-CH₂)、4.0-4.3 (9H, m, CH₂-CH₃ × 4 + NH-CH-CO)、4.55 (1H, m, P-CH-P)、5.77, 6.19 and 6.41 (1H each, m, NH × 3)、6.6-7.1 (4H, m, 芳香族-H)。

【0168】

b) $N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - 4' - [\text{テトラエチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ}] - L - \text{フェニルアラニンN-メチルアミド}$

化合物33-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物（通算収率16%）を得た。

融点；185-189℃、Rf 値；0.68（クロロホルム：メタノール：酢酸=5:2:1）、0.83（n-BuOH:AcOH:水=4:1:1）、FABMS ($M^+ + 2$) : 666。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.62 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$)、0.72 and 0.79 (6H, d each, $J = 6.6$ and 6.3 Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)、0.9 (1H, ■, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.2 (12H, ■, $\underline{\text{CH}_2-\text{CH}_3} \times 4$)、1.2-1.5 (2H, ■, $\underline{\text{CH}_2-\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)、2.0 (1H, ■, $\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)、2.38 (1H, ■, $\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)、2.59 (3H, ■, $\underline{\text{NH}-\text{CH}_3}$)、2.6-2.9 (2H, ■, $\underline{\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2}$)、3.9-4.1 (8H, ■, $\underline{\text{CH}_2-\text{CH}_3} \times 4$)、4.45 (2H, ■, $\underline{\text{NH}-\text{CH}}-\text{CO} + \underline{\text{P-CH-P}}$)、6.6-7.0 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0169】

【製造例34】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - 4' - [\text{トリエチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ}] - L - \text{フェニルアラニンN-メチルアミド 1 ナトリウム塩 (化合物34)}$

化合物33-b (1.18 g, 1.94 mmol) を用いて製造例32と同様の操作を行い白色固体の表記化合物（通算収率32%）を得た。

融点；215-220℃、Rf 値；0.31（クロロホルム：メタノール：酢酸=5:2:1）、0.60（n-BuOH:AcOH:水=4:1:1）。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.75 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$)、0.82 and 0.88 (6H, d x 2, $J = 6.6$ and 6.3 Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)、0.9-1.6 (12H, ■, $\underline{\text{CH}_2-\text{CH}}(\text{CH}_3)_2 + \underline{\text{CH}_2-\text{CH}_3} \times 3$)、2.11 and 2.49 (1H, ■, $\underline{\text{CH}}-\text{CO} \times 2$)、2.65 (3H, s, $\underline{\text{NH}-\text{CH}_3}$)、2.7-3.0 (2H, ■, $\underline{\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2}$)、3.84 and 4.0-4.2 (6H, ■, $\underline{\text{CH}_2-\text{CH}_3} \times 3$)、4.53 (2H, ■, $\underline{\text{NH}-\text{CH}}-\text{CO} + \underline{\text{P-CH-P}}$)、6.6-7.1 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0170】

【製造例35】

N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシエチル)アミド・1酢酸塩(化合物35)

a) N^a -[4-tert-ブトキシ-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]-L-4'-シアノフェニルアラニン N-(2-ベンジルオキシエチル)アミド(化合物35-a)

化合物14および化合物17を用いて製造例22-aと同様の操作を行い無色ガラス状の表記化合物(収率58%)を得た。

融点；64-67℃、Rf 値；0.38(クロロホルム：メタノール=20:1)。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm ; 0.7-0.9 (12H, ■, $CH(CH_3)_2 \times 2$)、0.9-1.1 (2H, ■, $CH(CH_3)_2 \times 2$)、1.2-1.6 (13H, ■, $C(CH_3)_3 + CH_2-CH(CH_3)_2 \times 2$)、2.32 and 2.48 (1H each, ■, $CH-CO \times 2$)、3.10 (2H, d, J = 7.2 Hz, $C_6H_4-CH_2$)、3.3-3.6 (4H, ■, $NH-CH_2-CH_2-O$)、4.45 (2H, s, O- CH_2 -Ph)、4.66 (1H, ■, $NH-CH-CO$)、6.12 and 6.33 (1H each, ■, NH $\times 2$)、7.2-7.6 (9H, ■, 芳香族-H)。

【0171】

b) N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-イソブチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシエチル)アミド・1酢酸塩(化合物35)

化合物35-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率46%)を得た。

融点；196-198℃、Rf 值；0.45(クロロホルム：メタノール：酢酸=5:2:1)、0.49(n -BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS (M^++1) : 465。

1H -NMR (CD_3OD) δ ppm ; 0.6-0.8 (6H, ■, $CH(CH_3)_2$)、0.8-0.9 (6H, ■, $CH(CH_3)_2$)、0.9-1.1 (2H, ■, $CH(CH_3)_2 \times 2$)、1.3-1.7 (4H, ■, $CH_2-CH(C_6H_3)_2 \times 2$)、1.93 (3H, s, CH_3CO_2H)、2.16 and 2.47 (1H each, ■, $CH-CO \times 2$)、2.98 and 3.10 (1H each, ■, $C_6H_4-CH_2$)、3.23 and 3.50 (■, $NH-CH_2-CH_2-O$)、4.03 (2H, s, CH_2-NH_2)、4.67 (1H, ■, $NH-CH-CO$)、7.38 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0172】

【製造例36】

N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- N^e -アセトイミドイル-L-リジンN-(2-ヒドロキシエチル)アミド・1酢酸塩(化合物36)

a) N^a -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- N^e -2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジンN-(2-ベンジルオキシエチル)アミド(化合物36-a)

化合物15および化合物16を用いて製造例22-aと同様の操作を行い無色ろう状の表記化合物(収率88%)を得た。

1H -NMR(CDCl₃) δ ppm; 0.84(6H, ■, CH(CH₃)₂)、1.2-1.9(22H, ■, (CH₂)₃-CH₂-NH + (CH₂)₂-CH₂-Ph + C(CH₃)₃ + CH₂CH(CH₃)₂)、2.3-2.7(4H, ■, CH-CO × 2 + CH₂-Ph)、3.15(2H, ■, CH₂-NH)、3.4-3.6(4H, ■, NH-CH₂-CH₂-O)、4.36(1H, ■, NH-CH-CO)、4.51(2H, ■, O-CH₂-Ph)、4.91(1H, ■, NH)、5.21(3H, s + ■, -C(=O)O-CH₂-C₆H₄)、6.44(1H, ■, NH)、7.0-7.5(14H, ■, 芳香族-H)。

【0173】

b) N^a -[4-(ベンジロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- N^e -2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジンN-(2-ベンジルオキシエチル)アミド(化合物36-b)

化合物36-aの化合物(3.83 g, 4.92 mmol)を用いて製造例23-bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(収率69%)を得た。

融点; 158-165 °C、Rf 値; 0.67(クロロホルム:メタノール=10:1)。

1H -NMR(CDCl₃) δ ppm; 0.7-0.9(6H, ■, CH(CH₃)₂)、1.09(1H, ■, CH(C₆H₅)₂)、1.2-1.9(12H, ■, (CH₂)₃-CH₂-NH + (CH₂)₂-CH₂-Ph + CH₂CH(CH₃)₂)、2.22(1H, ■, CH-CO)、2.4-2.7(3H, ■, CH-CO + CH₂-Ph)、3.12(2H, ■, CH₂-NH)、3.2-3.6(4H, ■, NH-CH₂-CH₂-O)、4.4-4.5(3H, ■, CH₂-O-CH₂-Ph + NH-CH-CO)、4.8-4.9(2H, ■, NH-O-CH₂-Ph)、5.1-5.2(3H, ■, NH + -C(=O)O-CH₂-C₆H₄)、6.9-7.3(22H, ■, 芳香族-H + NH × 3)。

【0174】

c) $N^a-[4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-(3\text{-フェニルプロピル})\text{サクシニル}]-\text{L-リジン N-2-ベンジルオキシエチルアミド}\cdot 1\text{酢酸塩}$ （化合物36-c）

化合物36-b（2.60 g、3.10 mmol）を酢酸（30 ml）に溶解し、5% パラジウム炭素（50% 湿体、1.5 g）を添加後、水素を流しながら室温で2.5時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去し得られた残渣にEt₂O（50 ml）を加え析出した結晶を濾取し白色結晶の表記化合物（1.44 g、86%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm ; 0.8-1.0 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.0-1.2 (1H、■、CH(CH₃)₂)、1.2-1.95 (12H、■、(CH₂)₃-CH₂-NH + (CH₂)₂-CH₂-Ph + CH₂CH(CH₃)₂)、1.98 (3H、s、CH₃CO₂H)、2.18 (1H、■、CH-CO)、2.57 (3H、■、CH-CO + CH₂-Ph)、2.90 (2H、■、CH₂-NH)、3.2-3.4 and 3.63 (4H、■、NH-CH₂-CH₂-OH)、4.32 (1H、■、NH-CH-CO)、7.0-7.3 (5H、■、芳香族-H)。

【0175】

d) $N^a-[4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(3\text{-フェニルプロピル})\text{サクシニル}]-N^e\text{アセトイミドイル-L-リジン N-2-ヒドロキシエチルアミド}\cdot 1\text{酢酸塩}$ （化合物36）

化合物36-c（1.31 g、2.43 mmol）をDMF（50 ml）に溶解し0℃に冷却後、TEA（1.10 ml、7.86 mmol）およびエチルアセトイミデート塩酸塩（360 mg、2.92 mmol）を添加した。反応溶液を0℃で30分攪拌後、溶媒を留去した。この反応混合物を逆相カラムクロマトグラム（富士シリシア化学 Chromatorex ODS-1012T；50 g、0.1から7%メタノール / 0.1% 酢酸水溶液で溶出）を用いて精製後、凍結乾燥することにより、白色固体の表記化合物（881 mg、63%）を得た。

融点：118-121℃、Rf 値；0.22（クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1）、0.48（n-BuOH : AcOH : 水=4 : 1 : 1）、FABMS (M⁺+1) : 520。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.05 (1H、■、CH(C₆H₅)₂)、1.2-1.8 (12H、■、CH₂-CH(CH₃)₂ + (CH₂)₃-CH₂-NH + CH₂-CH₂-CH₂-Ph)、1.89 (3H、s、CH₃CO₂H)、2.23 (3H、s、C-CH₃)、2.4-2.6 (4H、■、CH₂-Ph + CH-CO × 2)、3.1-3.3 (■、NH-CH₂-CH₂-OH + CH₂-NH)、3.58 (2H、■、CH₂-

OH)、4.30 (1H、■、NH-CH-CO)、7.1-7.3 (5H、■、芳香族-H)。

【0176】

【製造例37】

N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-L-オルニチン N-シクロプロピルアミド・1 酢酸塩（化合物37）

a) N^a -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-N^d-ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチン N-メチルアミド（化合物37-a）

化合物8および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状の表記化合物（収率54%）を得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm : 0.48 (2H、■、CH₂ of cyclopropyl)、0.7-0.9 (8H、■、CH₂ of cyclopropyl + CH(CH₃)₂)、1.0-1.2 (4H、■、CH(CH₃)₂ + CO-CH-CH₃)、1.3-1.9 (15H、■、CH₂-CH(CH₃)₂ + (CH₂)₂-CH₂-NH + C(CH₃)₃)、2.4-2.7 (3H、■、CH of cyclopropyl + CH-CO × 2)、3.2-3.4 (2H、■、CH₂)、4.31 (1H、■、NH-CH-CO)、5.07 (2H、s、O-CH₂-Ph)、6.4-6.7 (1H、■、NH)、7.0-7.2 (2H、■、NH × 2)、7.2-7.5 (5H、■、芳香族-H)。

【0177】

b) N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-L-オルニチン N-シクロプロピルアミド・1 酢酸塩

化合物37-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物（通算収率35%）を得た。

融点；185-192 °C、Rf 値；0.16 (クロロホルム：メタノール：酢酸=5:2:1)、0.46 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS (M^++1) : 357。

¹H-NMR (CD_3OD) δ ppm : 0.45 (2H、■、CH₂ of cyclopropyl)、0.7-0.9 (8H、■、CH₂ of cyclopropyl + CH(CH₃)₂)、1.0-1.2 (4H、■、CH(CH₃)₂ + CO-CH-CH₃)、1.3-1.7 (6H、■、CH₂-CH(CH₃)₂ + (CH₂)₂-CH₂-NH)、1.89 (3H、■、CH₃CO₂H)、2.4-2.7 (3H、■、CH of cyclopropyl + CH-CO × 2)、2.86 (2H、■、CH₂-NH)、4.26 (1H、■、NH-CH-CO)。

【0178】

【製造例38】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - L-\text{リジン } N-\text{メチルアミド}\cdot 1 \text{ 酢酸塩}$ (化合物38)

化合物22-bを用いて製造例36-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率48%)を得た。

融点: 173-177°C、Rf 値: 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.42 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ($M^{+}+1$) : 345。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 0.7-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.02 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.3-1.7 (8H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2$)、1.87 (3H、■、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.21 and 2.54 (1H each、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、2.68 (3H、s、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、2.85 (2H、■、 CH_2-NH_2)、4.25 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)。

【0179】

【製造例39】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - N^e - \text{アセトイミドイル-L-リジン } N-[2-\text{ヒドロキシ-1(RS)-メチルエチル}] \text{ アミド}\cdot 1 \text{ 酢酸塩}$ (化合物39)

a) $N^a - [4-\text{tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - N^e - \text{tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジン } N-[2-\text{ヒドロキシ-1(RS)-メチルエチル}] \text{ アミド}$ (化合物39-a)

化合物6および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状の表記化合物(収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.2 (7H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-\text{CH}_3 \times 2$)、1.3-2.0 (26H、s $\times 2 +$ ■、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 \times 2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH}$)、2.4-2.6 (2H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、3.08 (2H、■、 CH_2-NH)、3.4-3.6 (3H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)、4.04 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、4.43 (1H、■、 OH)、4.85 (1H、■、 NH)、6.8-7.1 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$)。

【0180】

b) $N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - N^e - \text{アセトイミドイル-L-リジン } N-[2-\text{ヒドロキシ-1(RS)-メチルエチル}]$

アミド・1 酢酸塩（化合物39）

化合物39-a (8.50 g、16.0 mmol)に氷冷した95% トリフロロ酢酸（水5%含有、70 ml）を加え、5 °Cで30分、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、Et₂Oを加えて室温で1時間攪拌後、析出した固体物を濾取し、乾燥する事により、白色固体のカルボン酸化合物(6.01 g、79%)を得た。

これをDMF (60 ml)に溶解し0 °Cに冷却後、TEA (6.90 ml、49.7 mmol)およびエチルアセトイミデート 塩酸塩 (2.18 g、17.6 mmol)を添加し室温で30分攪拌した。この反応液を0 °Cに再冷却後、HOBT (2.38 g、17.6 mmol)、O-ペンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.38 g、33.7 mmol)、EDC (4.61 g、24.1 mmol)およびTEA (4.70 ml、33.7 mmol)を順に添加した。室温で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。この反応混合物をダイヤイオン HP-20 (三菱化学；500 ml、10-100% メタノール水溶液で溶出) およびカラムクロマトグラム (シリカゲル；150 g、クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1 およびメタノール：酢酸=1 : 1 の混合溶媒で溶出) で精製し溶出液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸 (100 ml)に溶解し、5% パラジウム炭素 (50% 湿体、3.0 g)を添加後、水素を流しながら室温で1.5時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去し得られた残渣を水に溶解し凍結乾燥することにより、白色固体の表記化合物 (2.55 g、32%)を得た。

融点；118-127 °C、Rf 値；0.13 (クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1)、0.39 (n-BuOH : AcOH : 水=4 : 1 : 1)、FABMS ($M^+ + 1$) : 430。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm : 0.8-1.0 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.0-1.2 (7H、■、CH(CH₃)₂ + CH-CH₃ × 2)、1.2-2.0 (11H、s + ■、CH₂-CH(CH₃)₂ + (CH₂)₃-CH₂-NH + CH₃CO₂H)、2.20 (3H、s、C-CH₃)、2.57 (2H、■、CH-CO × 2)、3.2-3.5 (■、CH₂-NH₂ + NH-CH₂-CH₂-OH)、3.91 (1H、■、NH-CH-CO)。

【0181】

【製造例40】

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-N^e-アセトイミドイル-L-リジン N-(ピペリジン-1-イル)アミド・1 酢酸塩
(化合物40)

a) N^a - [4-tert- プトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル]- N^e -tert-ブチルオキシカルボニル-L- リジン N-(ピペリジン-1- イル) アミド (化合物40-a)

化合物4および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い淡黄色油状の表記化合物 (収率71%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.8-1.0 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.0-1.2 (4H、■、CH(CH₃)₂ + CO-CH-CH₃)、1.3-1.9 (32H、s × 2 + ■、C(CH₃)₃ × 2 + CH₂-CH(C_H₃)₂ + (CH₂)₃-CH₂-NH + -(CH₂)₃- of piperidine)、2.4-2.6 (2H、■、CH-CO × 2)、2.6-3.1 (6H、■、CH₂-N-CH₂ + CH₂-NH₂)、4.28 (1H、■、NH-CH-CO)、5.13 (1H、■、NH)、6.41 and 6.57 (2H、■、NH × 2)。

【0182】

b) N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- N^e - アセトイミドイル-L- リジン N-(ピペリジン-1- イル) アミド・1 酢酸塩 (化合物40)

化合物40-a(3.80 g、6.85 mmol)を用いて製造例39-bと同様の操作を行い、白色固体の表記化合物 (通算収率16%)を得た。

融点；155-162 °C、Rf 値；0.21 (クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1)、0.48 (n-BuOH : AcOH : 水=4 : 1 : 1)、FABMS (M⁺+1) : 455。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm : 0.8-0.9 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.0-1.1 (4H、■、CH(CH₃)₂ + CO-CH-CH₃)、1.3-2.0 (17H、s + ■、CH₂-CH(CH₃)₂ + (CH₂)₃-CH₂-NH + -(CH₂)₃- of piperidine + CH₃CO₂H)、2.0-2.3 (5H、■、CH-CO × 2 + C-CH₃)、2.3-2.7 (4H、■、CH₂-N-CH₂)、3.1-3.3 (2H、■、CH₂-NH)、4.21 (1H、■、NH-CH-CO)。

【0183】

【製造例41】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物41)

実施例23-aの化合物を用いて製造例22-c、d、eと同様の操作を行い、白色固

体の表記化合物（通算収率10%）を得た。

融点；144-151℃、Rf 値；0.15（クロロホルム：メタノール：酢酸=5:2:1）、0.46（n-BuOH:AcOH:水=4:1:1）、FABMS (M^++1) : 434。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.6-0.9 (9H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.0-1.1 (1H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.3-1.6 (2H, ■, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.90 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.09 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.25 (3H, s, $\text{C}-\text{CH}_3$)、2.47 (1H, ■, $\text{CH}-\text{C}_0$)、2.70 (3H, ■, $\text{NH}-\text{CH}_3$)、2.92 and 3.07 (2H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、4.41 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}$)、4.64 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.2-7.4 (4H, ■, 芳香族-H))。

【0184】

【製造例42】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-\text{メチルサクシニル}] - 4' - \text{アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド} \cdot 1\text{酢酸塩}$ （化合物42）

a) $\text{N}^{\text{a}} - [4-\text{tert-ブトキシ}-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - 4' - \text{シアノ-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド}$ （化合物42-a）

化合物2および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物（収率64%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.7-0.9 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、0.9-1.2 (3H, ■, $\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.3-1.7 (12H, s + ■, $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2.3-2.6 (2H, ■, $\text{CH}-\text{CO} \times 2$)、2.6-2.8 (4H, ■, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$)、2.9-3.3 (2H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_2$)、3.77 (4H, ■, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$)、4.62 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、6.47 (2H, ■, $\text{NH} \times 2$)、7.3-7.6 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0185】

b) $\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-\text{メチルサクシニル}] - 4' - \text{アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド} \cdot 1\text{酢酸塩}$ （化合物42）

化合物42-aを用いて製造例22-c、d、eと同様の操作を行い、白色無定形粉末の表記化合物（通算収率10%）を得た。

FABMS ($M^+ + 1$) : 505

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.7-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、0.9-1.2 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.3-1.7 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.90 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.25 (3H、s、 $\text{C}-\text{CH}_3$)、2.5-2.8 (6H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2 + \text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$)、2.9-3.1 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.75 (4H、■、 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$)、4.02 (2H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_2$)、4.52 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.1-7.3 (4H、■、芳香族-H)。

【0186】

【製造例43】

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-ヒドロキシサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド
・1酢酸塩（化合物43）

a) N^a-[3(S)-ヒドロキシ-2(R)-イソブチル-4-メトキシサクシニル]-L-4'-シアノフェニルアラニン N-メチルアミド（化合物43-a）

化合物5および化合物21を用いて製造例22-a、bと同様の操作をしクロロホルム-n-ヘキサンより再固化することにより、白色固体の表記化合物（1.36 g、50%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.7-1.1 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.6 (3H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2.4-3.5 (6H、d + ■、J = 4.8 Hz、 $\text{NH}-\text{CH}_3 + \text{CH}-\text{CO} + \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$)、3.80 (3H、s、 OCH_3)、4.24 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、4.4-4.7 (1H、■、 $\text{HO}-\text{CH}-\text{CO}$)、6.35 (1H、■、NH)、6.76 (1H、■、OH)、7.4-7.6 (5H、■、芳香族-H + NH)。

【0187】

b) N^a-[4,3(S)-ジヒドロキシ-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-4'-シアノフェニルアラニン N-メチルアミド（化合物43-b）

化合物43-a (1.95 g、5.0 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し 0°Cで攪拌しながら、2N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml、20mmol) を加えた。2 時間攪拌後、メタノールを減圧留去し6N塩酸を用いて反応液をpH2に調製した。目的物を AcOEt (10 ml x 2) で抽出し飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をカラムクロマトグラム（シリカゲル；30

g、クロロホルム：メタノール=5 : 1 から2 : 1 の混合溶媒で溶出）で精製することにより白色固体の表記化合物（1.61 g、86%）を得た。

融点；172-173 °C、Rf 値；0.52（クロロホルム：メタノール：酢酸=5 : 2 : 1）。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.79 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.3 (1H、■、 $\text{CH}(\text{H}_3)_2$)、1.5-1.6 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2.6-2.8 (4H、s + ■、 $\text{NH}-\text{CH}_3$ + $\text{CH}-\text{CO}$)、3.01 and 3.33 (■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、4.14 (1H、d、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、4.65 (1H、■、J = 5.4 Hz、 $\text{HO}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.4-7.6 (4H、■、芳香族-H)。

【0188】

c) $\text{N}^{\text{a}}-[4,3(\text{S})-\text{ジヒドロキシ-2(R)-イソブチルサクシニル}]-4'-\text{-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド}\cdot 1\text{塩酸塩}$ （化合物43-c）

化合物43-b (500 mg、1.33 mmol) をDMF (10 mL) - 濃塩酸 (550 μ l、6.66 mmol) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50% 湿体、500 mg) を添加後、水素を流しながら室温で15時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、DMF を減圧留去した。得られた残渣にAcOEt を加え固化し濾取することにより白色固体の表記化合物（479 mg、82%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm ; 0.64 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、0.9-1.4 (3H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2.4-2.6 (4H、s + ■、 $\text{NH}-\text{CH}_3$ + $\text{CH}-\text{CO}$)、2.89 and 3.05 (1H each、■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、4.01 (2H、s、 CH_2-NH_2)、4.4-4.7 (2H、■、 $\text{HO}-\text{CH}-\text{CO} + \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.1-7.3 (4H、■、芳香族-H)。

【0189】

d) $\text{N}^{\text{a}}-[4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル-3(S)-ヒドロキシサクシニル}]-4'-\text{-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド}\cdot 1\text{酢酸塩}$ （化合物43）

化合物43-c (330 mg、0.79 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し0 °Cに冷却後、TEA (342 μ l、2.45 mmol) およびエチルアセトイミデート塩酸塩 (110 mg、0.87 mmol) を添加した。0 °Cで30分、室温で30分攪拌した後、0 °CでHOBT (120 mg、0.87 mmol)、O-ベンジルヒドロキシリアルアミン塩酸塩 (260 mg、1.66 mmol)、EDC (230 mg、1.19 mmol) およびTEA (230 μ l、1.66 mmol) を順に添

加した。4 °Cで2時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラム（シリカゲル；20 g、クロロホルム：メタノール：酢酸=80:10:5からメタノール：酢酸=1:1の混合溶媒で溶出）で精製した。得られた精製物を酢酸（20 ml）に溶解し、5% パラジウム炭素（50%湿体、300 mg）を添加後、水素を流しながら室温で2時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去し得られた残渣にAcOEt（20 ml）を加え析出した固体を濾取することにより白色固体の表記化合物（250 mg、64%）を得た。

Rf値；0.16（クロロホルム：メタノール：酢酸=5:2:1）、0.50（n-BuOH：AcOH：水=4:1:1）、FABMS ($M^+ + 1$) : 436。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.83 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.6 (3H, ■, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.97 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.25 (3H, s, C- CH_3)、2.6-2.8 (4H, s + ■, NH- CH_3 + CH-CO)、2.9-3.3 (2H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、4.03 (2H, s, CH₂-NH)、4.4-4.6 (2H, ■, NH-CH-CO + HO-CH-CO)、7.28 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0190】

【製造例44】

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-N^e-アセトイミドイル-L-リジン N-(2-N',N'-ジメチルアミノエチル)アミド・2酢酸塩（化合物44）

a) N^a-[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-N^e-tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジン N-(2-N',N'-ジメチルアミノ)エチルアミド（化合物44-a）

化合物3および化合物16を用いて製造例31-aと同様の操作を行い白色固体の表記化合物（収率69%）を得た。

融点；102-105 °C、Rf 値；0.38（クロロホルム：メタノール=10:1）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm ; 0.86 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.2-1.9 (31H, ■, $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH} + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{Ph} + \text{C}(\text{CH}_3)_3 \times 2 + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2.22 (6H, s $\times 2$ 、N- $\text{CH}_3 \times 2$)、2.3-2.7 (6H, ■, CH-CO $\times 2 + \text{CH}_2-\text{Ph} + \text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、3.09 (2H, ■, NH-CH₂-CH₂-N)、3.32 (2H, ■, OC(=O) NH-CH₂)、4.38 (1H, ■, NH

-CH-CO) , 4.65 (1H, ■, NH) , 6.42 and 6.55 (1H each, ■, NH x 2) , 7.1-7.3 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0191】

b) $N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(3-\text{フェニルプロピル})\text{サクシニル}] - N^e - \text{アセトイミドイル-L-リジン } N-(2-N',N'-ジメチルアミノ) \text{エチルアミド}\cdot 2 \text{酢酸塩}$ (化合物44)

化合物44-a (2.21 g, 3.41 mmol) を用いて製造例39-bと同様の操作を行い、白色無定形粉末の表記化合物(通算収率12%)を得た。

融点; 95-101°C、Rf値; 0.082 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.14 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ($M^{+}+2$) : 548。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.87 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) , 1.2-1.9 (13H, ■, $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH} + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{Ph} + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) , 1.95 (6H, s x 2, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \times 2$) , 2.21 (3H, s, $\text{C}-\text{CH}_3$) , 2.4-2.7 (4H, ■, $\text{CH}-\text{CO} \times 2 + \text{CH}_2-\text{Ph}$) , 2.92 and 2.95 (6H, s each, $\text{N}-\text{CH}_3 \times 2$) , 3.2-3.4 (4H, ■, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$) , 3.5-3.7 (2H, ■, $\text{NH}-\text{CH}_2$) , 4.15 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$) , 7.1-7.3 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0192】

【製造例45】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-\text{メチルサクシニル}] - N^e - \text{プロピオンイミドイル-L-リジン } N-\text{メチルアミド}\cdot 1 \text{酢酸塩}$ (化合物45)

化合物22-bを用いて製造例22-c, d, eと同様の操作(但し、エチルアセトイミデート塩酸塩の代わりにエチルプロピオンイミデート塩酸塩を使用)を行い、白色固体の表記化合物(通算収率42%)を得た。

融点; 113-119°C、Rf値; 0.15(クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.47 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ($M^{+}+1$) : 400。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8-0.9 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) , 1.0-1.1 (4H, ■, $\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) , 1.27 (3H, ■, CH_2-CH_3) , 1.3-1.9 (8H, ■, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH}$) , 1.94 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) , 2.2-2.6 (4H, ■, CH_2-

$\text{CH}_3 + \text{CH}-\text{CO} \times 2$ 、2.70 (3H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、3.21 (2H、■、 CH_2-NH)、4.30 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)。

【0193】

【製造例46】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-[3-(4'-\text{グアニジノフェニル})\text{プロピル}] \text{サクシニル}-\text{L-オルニチン-N-メチルアミド}\cdot 2\text{酢酸塩(化合物46)}$

a) $\text{N}^{\text{a}} - [4\text{-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル}-3(\text{RS})-[3-\text{[p-}(\text{N}^1,\text{N}^2\text{-ジベンジルオキシカルボニルグアニジノ)フェニル]プロピル}] \text{サクシニル}-\text{N}^{\text{e}}-\text{ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド(化合物46-a)}$

化合物7および化合物20を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状の表記化合物(収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta \text{ppm}$; 0.86 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.9 (20H、s + ■、 $(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH} + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2.2-2.8 (7H、■、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 + \text{CH}-\text{CO} \times 2 + \text{NH}-\text{CH}_3$)、2.9-3.5 (2H、■、 CH_2-NH)、4.47 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、5.0-5.3 (6H、■、 $\text{CH}_2-\text{Ph} \times 3$)、6.4-6.7 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$)、7.0-7.2 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$)、7.2-7.5 (16H、■、芳香族-H + NH)。

【0194】

b) $\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{RS})-[3-(4'-\text{グアニジノフェニル})\text{プロピル}] \text{サクシニル}-\text{L-オルニチン-N-メチルアミド}\cdot 2\text{酢酸塩(化合物46)}$

化合物46-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色無定形粉末の表記化合物(通算収率25%)を得た。

Rf 値; 0.04(クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.34(n-BuOH: AcOH :水=4:1:1)、FABMS (M^++1):492。

$^1\text{H-NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ppm}$; 0.86 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.8 (11H、■、 $(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.89 (6H、s × 2、 $\text{CH}_3\text{CO}_2^{\text{H}}$)、2.17 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.5-2.9 (8H、s + ■、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4 + \text{CH}_2-\text{NH} + \text{CH}-\text{CO} + \text{NH}-\text{CH}_3$)、4.28 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.1-7.3 (4H、■、芳香族-H)。

【0195】

【製造例47】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(3-\text{フェニルプロピル})\text{サクシニル}]-4'-\text{アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド}$

1 酢酸塩

化合物5 および化合物16を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ +1$) : 497.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8-1.1 (7H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.3-1.6 (6H, ■, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.89 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.10 (1H, ■, CH-CO)、2.3-2.5 (3H, ■, $\text{CH}_2-\text{Ph} + \text{CH-CO}$)、2.63 (3H, s, $\text{NH}-\text{CH}_3$)、2.8-3.1 (2H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.93 (2H, ■, CH_2-NH_2)、4.58 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH-CO}$)、7.0-7.4 (9H, ■, 芳香族-H)。

【0196】

【製造例48】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(p-\text{アミノメチレンベンジル})\text{サクシニル}]-L-\text{オルニチン N-メチルアミド}$ 2 酢酸塩

4-(*p*-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルブタン酸および化合物7 を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ +1$) : 436.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.7-1.0 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.08 (1H, ■, $\text{CH}(\text{C}\text{H}_3)_2$)、1.3-1.9 (6H, ■, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.84 (6H, s, $\text{CH}_3\text{C}\text{O}_2\text{H} \times 2$)、2.41 (1H, ■, CH-CO)、2.5-3.0 (8H, ■, $\text{NH}-\text{CH}_3 + \text{CH}_2-\text{NH}_2 + \text{CH-CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.95 (2H, ■, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}_2$)、4.34 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH-CO}$)、7.1-7.4 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0197】

【製造例49】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(p-\text{アミノメチレ$

ンベンジル) サクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 2 酢酸塩

4-(p-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルブタン酸および化合物5 を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ +1$) : 498.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.7-0.85 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、0.90 (1H、■、 $\text{CH}(\text{C}\text{H}_3)_2$)、1.2-1.4 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.84 (6H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \times 2$)、2.07 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.41 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.64 (3H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_3$)、2.81 and 3.06 (1H each、■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.2 (■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.93 (2H、■、 CH_2-NH_2)、4.77 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、6.84、7.05 and 7.1-7.3 (8H、■、芳香族-H)。

【0198】

【製造例50】

N^{a} - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[p-(p-トルエンスルホニアミドメチレン)ベンジル]サクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

4-[p-(p-トルエンスルホニアミドメチレン)フェニル]-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルブタン酸および化合物9 を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ +1$) : 632.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.1 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.4-1.8 (6H、■、 $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.89 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.39 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.43 (3H、s、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$)、2.5-2.8 (6H、■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{NH}-\text{CH}_3 + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.18 (2H、■、 CH_2-NH)、3.93 (2H、s、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}$)、4.38 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.01、7.21、7.36 and 7.71 (2H each、■、芳香族-H)。

【0199】

【製造例51】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(p\text{-フタルイミドメチレンベンジル})\text{サクシニル}] - L\text{-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩}$
 4-(*p*-フタルイミドメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルブタン酸および化合物9を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+): 608.

$^1H\text{-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.8-0.9 (6H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2}$)、1.06 (1H、■、 $\underline{CH(C}_H_3)_2$)、1.4-1.85 (6H、■、 $\underline{CH-(CH_2)_2} + \underline{CH_2-CH(CH_3)_2}$)、1.90 (3H、s、 $\underline{CH_3C}_O_2H$)、2.39 (1H、■、 $\underline{CH-CO}$)、2.5-2.8 (6H、■、 $\underline{CH-CO} + \underline{NH-CH_3} + C_6H_4-\underline{CH_2}$)、3.16 (2H、■、 $\underline{CH_2-NH}$)、4.39 (1H、■、 $\underline{NH-CH-CO}$)、4.75 (2H、s、 $C_6H_4-\underline{CH_2H_2-N}$)、7.05 and 7.23 (2H each、■、芳香族-H)、7.7-7.9 (4H、■、芳香族-H)。

【0200】

【製造例52】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(p\text{-メタンスルホニアミドメチレンベンジル})\text{サクシニル}] - L\text{-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩}$

4-(*p*-メタンスルホニアミドメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルブタン酸および化合物9を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

$^1H\text{-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.8-0.95 (6H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2}$)、1.08 (1H、■、 $\underline{CH(C}_H_3)_2$)、1.4-1.85 (6H、■、 $\underline{CH-(CH_2)_2} + \underline{CH_2-CH(CH_3)_2}$)、1.89 (3H、s、 $\underline{CH_3C}_O_2H$)、1.96 (3H、s、 $\underline{CH_3-SO_2}$)、2.41 (1H、■、 $\underline{CH-CO}$)、2.5-2.8 (6H、■、 $\underline{CH-CO} + \underline{NH-CH_3} + C_6H_4-\underline{CH_2}$)、3.26 (2H、■、 $\underline{CH_2-NH}$)、4.28 (2H、s、 $C_6H_4-\underline{CH_2-NH}$)、4.39 (1H、■、 $\underline{NH-CH-CO}$)、7.05 and 7.14 (2H each、■、芳香族-H)。

【0201】

【製造例53】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(■\text{-アミノメチレンベンジル})\text{サクシニル}] - L\text{-アラニン N-メチルアミド 1 酢酸塩}$

4-(■-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルブタン酸およびN^a-tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニンN-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M⁺): 393.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm; 0.85-0.95 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.08 (1H、■、CH(CH₃)₂)、1.36 (3H、d、J=7.2 Hz、CH-CH₃)、1.4-1.7 (2H、■、CH₂-CH(C_H₃)₂)、1.91 (3H、s、CH₃CO₂H)、2.42 (1H、■、CH-CO)、2.6-2.9 (6H、■、CH-CO + NH-CH₃ + C₆H₄-CH₂)、4.03 (2H、s、C₆H₄-CH₂-NH₂)、4.40 (1H、■、NH-CH-CO)、7.1-7.4 (4H、■、芳香族-H)。

【0202】

【製造例54】

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(2-フェノキシエチル)サクシニル]-L-アルギニンN-メチルアミド 1 酢酸塩

5-フェノキシ-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルペンタン酸および化合物9を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M⁺): 479.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm; 0.8-0.95 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.10 (1H、■、CH(C_H₃)₂)、1.4-1.85 (8H、■、CH₂-CH₂-O + CH-(CH₂)₂ + CH₂-CH(CH₃)₂)、1.89 (3H、s、CH₃CO₂H)、2.45 (1H、■、CH-CO)、2.65 (1H、■、CH-CO)、2.72 (3H、s、NH-CH₃)、3.15 (2H、■、CH₂-NH)、3.8-4.0 (O-CH₂)、4.34 (1H、■、NH-CH-CO)、6.88 and 7.23 (2H each、■、芳香族-H)。

【0203】

【製造例55】

N^a-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-シクロヘキシリプロビル)サクシニル]-L-アルギニンN-メチルアミド 1 酢酸塩

6-シクロヘキシル-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸および化合物9を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化

物を得た。

FABMS ($M^+ + 1$) : 484。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ ppm ; 0.6-1.8 (33H, ■, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_5^{\text{H}}$
 $\underline{11}$ + $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$ + $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、1.99 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.49 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、
2.55 (3H, d, J = 4.4 Hz, $\text{NH}-\text{CH}_3$)、3.00 (2H, ■, CH_2-NH)、4.20 (1H, ■,
 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、8.05 and 8.23 (1H each, ■, NH × 2)。

【0204】

【製造例56】

N^{a} - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-(2-ナフチルメチル)-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド 1 酢酸塩
6-フェニル-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-(2-ナフチルメチル)
ヘキサン酸および化合物9を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ + 1$) : 562。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ ppm ; 1.2-1.8 (8H, ■, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$ × 2)、1.90 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.3-3.1 (11H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$ × 2 + CH_2-Ph + $\text{CH}_2-\text{Naphthyl}$ + CH_2-NH + $\text{N}-\text{CH}_3$)、4.08 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.1-7.9 (12H, ■, 芳香族-H)。

【0205】

【製造例57】

N^{a} - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(o-アミノメチレンベンジル)サクシニル]-L-アラニン N-メチルアミド 1 酢酸塩
4-(o-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルブタン酸および N^{a} -tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニン N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+) : 393。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ ppm ; 0.8-1.0 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.09 (1H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.38 (3H, d, J = 4.7 Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.60 (2H, ■, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.89 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.53 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.65-2.95 (6H, ■, $\text{CH}-\text{C}$

$\text{CH}-\text{CO}$)、2.4-2.7 (3H、■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.80 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、3.76 (2H、■、 CH_2-O)、4.0-4.6 [7H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO} + \text{CH}_2-\text{NH}_2 + 2\text{-H}, 5\text{-H and } 6\text{-H (glucopyranosyl)}$]、4.9-5.3 [3H、■、1-H、3-H and 4-H (glucopyranosyl)]、7.1-7.3 (4H、■、芳香族-H)。

【0251】

【製造例103】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソプロピル}-3(\text{R or S})-[3-(\text{p-グアニドメチレンフェニル})\text{プロピル}] \text{サクシニル}-0-(\beta-\text{D-グルコピラノシリル})-\text{L-セリン N-メチルアミド 1 酢酸塩}$

化合物102を加水分解し白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($\text{M}^+ + 1$): 628。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm; 0.7-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.0-1.7 (5H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2$)、1.80 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.17 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.4-2.6 (3H、■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.71 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、3.41 [1H、■、5-H (glucopyranosyl)]、3.5-4.0 [7H、■、 $\text{CH}_2-\text{O} + 2\text{-H}, 3\text{-H}, 4\text{-H and } 6\text{-H (glucopyranosyl)}$]、4.2-4.4 (3H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}_2 + \text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、5.26 [1H、■、1-H (glucopyranosyl)]、7.20 (4H、■、芳香族-H)。

【0252】

【製造例104】

$\text{N}^{\text{4}} - [4-(3,4,4-\text{トリメチル}-2,5-\text{ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル})-1(\text{S})-\text{メチルカルバモイルブチル}]-\text{N}^{\text{1}}-\text{ヒドロキシ-2(\text{R or S})-[3-(\text{p-グアニドメチレンフェニル})\text{プロピル}]-3(\text{R})-\text{イソプロピルスクシンアミド 1 酢酸塩}$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.8 (15H、s + t-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)ペンタン酸 N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMS}$ (M^+): 617。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.8 (15H、s + t-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)ペンタン酸 N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

)、1.89 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.22 (1H, m, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.6-2.9 (6H, m, $\text{CH}-\text{C}$
 $\text{O} + \text{NH}-\text{CH}_3 + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、3.37 (1H, m, $\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、4.14 (2H, s, CH_2-NH
 $_2$)、4.40 (1H, m, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.15-7.4 (4H, m, 芳香族-H)。

【0208】

【製造例60】

N^{a} -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(o-アミノメチレンフェニル)プロピル]サクシニル]-L-アラニン N-メチルアミド 1 酢酸塩

6-(o-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸および N^{a} -tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニン N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+) : 421。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm ; 0.7-1.0 (7H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.13 (3H, d, J = 6.9Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$)、1.1-1.6 (6H, m, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.81 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.06 (1H, m, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.4-2.6 (m, $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2 + \text{NH}-\text{CH}_3$)、3.70 (2H, s, CH_2-NH_2)、4.23 (1H, m, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.0-7.2 and 7.32 (4H, m, 芳香族-H)、7.63 and 8.16 (1H each, m, NH×2)。

【0209】

【製造例61】

N^{a} -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 2 酢酸塩

6-(p-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸および化合物1を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+) : 479。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8-1.0 (6H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.06 (1H, m, $\text{CH}(\text{H}_3)_2$)、1.2-1.9 (12H, m, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_3 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.92 (

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm ; 0.85-0.86 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.1-1.9 (15H、■、CH(CH₃)₂ + CH-(CH₂)₂ × 2 + CH₃CO₂H × 2)、3.83 (2H、s、CH₂-NH₂)、7.0-7.3 (4H、■、芳香族-H)。

【0255】

【製造例107】

N⁴-[2-アミノ-1(S)-メチルカルバモイルエチル]-N¹-ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソプロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

6-(p-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソプロピルヘキサン酸および2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸 N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M⁺ + 1) : 422。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm ; 0.8-1.0 (6H、■、CH(CH₃)₂)、1.1-1.2 (1H、■、CH(CH₃)₂)、1.2-1.8 (4H、■、CH-(CH₂)₂)、1.9 (6H、s、CH₃CO₂H × 2)、2.28 (1H、■、CH-CO)、2.4-2.6 (3H、■、CH-CO + C₆H₄-CH₂)、2.68 (3H、s、N-CH₃)、4.02 (2H、s、Ph-CH₂-NH₂)、4.3 (1H、■、NH-CH-CO)、7.21 (4H、■、芳香族-H)。

$\text{H}_3)_2$)、1.25-1.8 (19H、■、 $\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_4 + \text{CH}-\text{CH}_3 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2.15 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.56 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.60 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、2.96 (2H、■、 CH_2-NH)、3.36 (■、 $\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 4.35 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)。

【0212】

【製造例64】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-[5-(\text{ピリジン}-4-\text{イル}-\text{メチレンイミノ})\text{ペンチル}] \text{-L-アラニン N-メチルアミド}$

1 酢酸塩

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-(5-\text{アミノペンチル}) \text{-L-アラニン N-メチルアミド 1酢酸塩}$ を用いて製造例59と同様の操作（但し、アセトンに代えて4-ピリジルアルデヒドを用いた）を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+) : 450。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8-0.95 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.06 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.7 (13H、■、 $\text{CH}-(\text{CH}_2)_4 + \text{CH}-\text{CH}_3 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.93 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.13 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.54 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.71 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、2.87 (2H、■、 CH_2-NH)、4.02 (2H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Pyridyl}$)、4.40 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.47 and 8.55 (2H each、■、芳香族-H)。

【0213】

【製造例65】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R})-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-[3-(\text{p-メトキシカルボニルフェニル})\text{プロピル}] \text{-L-リジン N-メチルアミド 1酢酸塩}$

6-(p-メトキシカルボニルフェニル)-3(RS)-tert- ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸および化合物1を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($\text{M}^+ + 1$) : 508。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.04 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.7 (13H、■、 $\text{CH}-(\text{CH}_2)_4 + \text{CH}-\text{CH}_3 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.93 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.13 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.54 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.71 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、2.87 (2H、■、 CH_2-NH)、4.02 (2H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Pyridyl}$)、4.40 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.47 and 8.55 (2H each、■、芳香族-H)。

【表1】

MMP-1 に対する阻害活性 (IC_{50} 値、nM)

化合物	MMP-1 阻害活性
化合物24	5
化合物25	10
化合物27	7
化合物28	10
化合物30	10
化合物31	12
化合物34	13
化合物36	14
化合物46	15
化合物50	13
化合物51	9

化合物	MMP-1 阻害活性
化合物71	4
化合物73	11
化合物78	18
化合物79	5
化合物80	9
化合物81	13
化合物82	4
化合物84	11
化合物91	17
对照化合物1	11

【0258】

【製造例68】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(8-ヒドロキシオクチル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

11-(テトラヒドロピラニルオキシ)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルウンデカン酸および化合物1を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+): 459。

1H -NMR (CD_3OD) δ ppm; 0.8-0.95 (6H, ■、 $CH(CH_3)_2$)、 1.05 (1H, ■、 $CH(CH_3)_2$)、 1.1-1.9 (22H, ■、 $CH-(CH_2)_7 + CH-(CH_2)_3 + CH_2-CH(CH_3)_2$)、 1.92 (3H, s、 CH_3CO_2H)、 2.13 (1H, ■、 $CH-CO$)、 2.56 (1H, ■、 $CH-CO$)、 2.72 (3H, s、 $N-CH_3$)、 2.91 (2H, ■、 CH_2-NH_2)、 3.53 (2H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$ 、 CH_2-OH)、 4.31 (1H, ■、 $NH-CH-CO$)。

【0217】

【製造例69】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(2-n-ブチルオキシエチル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

5-(n-ブチルオキシ)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルペンタン酸および化合物1を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ 1$): 432。

1H -NMR (CD_3OD) δ ppm; 0.8-0.95 (9H, ■、 $CH(CH_3)_2 + CH_2-CH_3$)、 1.06 (1H, ■、 $CH(CH_3)_2$)、 1.2-1.9 (14H, ■、 $CH-CH_2 + CH-(CH_2)_3 + (CH_2)_2-CH_3 + CH_2-CH(CH_3)_2$)、 1.91 (3H, s、 CH_3CO_2H)、 2.29 (1H, ■、 $CH-CO$)、 2.58 (1H, ■、 $CH-CO$)、 2.72 (3H, s、 $N-CH_3$)、 2.91 (2H, ■、 CH_2-NH_2)、 3.2-3.4 (■, 0- $CH_2 \times 2$)、 4.31 (1H, ■、 $NH-CH-CO$)。

【0218】

【製造例70】

N^a - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(2-イソブチルオキシエチル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

【表2】

MMP-3 に対する阻害活性 (IC_{50} 値、nM)

化合物	MMP-3 阻害活性	化合物	MMP-3 阻害活性
化合物23	16	化合物42	24
化合物24	18	化合物44	17
化合物26	40	化合物46	42
化合物27	60	化合物50	9
化合物30	12	化合物51	2
化合物31	11	化合物52	23
化合物32	12	化合物54	10
化合物33	12	化合物61	23
化合物34	11	化合物68	14
化合物35	19	化合物69	20
化合物36	9	化合物70	28
化合物37	50	化合物74	62
化合物41	18	对照化合物1	100

【0260】

固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+) : 465。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.8-0.95 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.04 (1H, ■, $\text{CH}(\text{C}\text{H}_3)_2$)、1.2-1.85 (12H, ■, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_3 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.92 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.17 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.35-2.6 (3H, ■, $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.71 (3H, ■, $\text{N}-\text{CH}_3$)、2.88 (2H, ■, CH_2-NH_2)、4.25 (1H, ■, $\text{NH}-\text{C}\text{H}-\text{CO}$)、6.67 and 6.94 (2H each, ■, 芳香族-H)。

【0221】

【製造例73】

N^{a} -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-[3-(モルホリン-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

6-モルホリノ-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸および化合物1を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+) : 458。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.7-0.9 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.02 (1H, ■, $\text{CH}(\text{C}\text{H}_3)_2$)、1.2-1.8 (12H, ■, $\text{CH}-(\text{CH}_2)_3 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.89 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.20 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.5-3.0 (12H, ■, $\text{CH}-\text{CO} + \text{N}-\text{CH}_2 \times 3 + \text{N}-\text{CH}_3 + \text{CH}_2-\text{NH}_2$)、3.74 (4H, ■, $0-\text{CH}_2 \times 2$)、4.28 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)。

【0222】

【製造例74】

N^{a} -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソプロピル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

6-フェニル-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソプロピルヘキサン酸および化合物1を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ + 1$) : 436。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm ; 0.85-1.0 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.3-1.9 (11H, ■,

【表3】

TNF- α 変換酵素に対する阻害活性 (IC₅₀ 値、nM)

化合物	TACEに対する阻害活性
化合物22	2080
化合物23	1193
化合物24	480
化合物34	1040
化合物41	1012
化合物44	129
化合物46	460
化合物47	210
化合物50	599
化合物51	426
化合物54	340
化合物55	279
化合物58	942
化合物61	1098
化合物62	2893
化合物65	421
化合物67	527
化合物71	352
化合物72	250
化合物74	603
化合物81	737
化合物89	1900
対照化合物2	3300

【製造例77】

N^a -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]- N^e -ベンズイミドイル-L-リジン N-メチルアミド 1 酢酸塩

化合物18および化合物22-aを用いて製造例22と同様の操作(但し、エチルアセトイミデート塩酸塩に代えてメチルベンゾイミデート塩酸塩を用いた)を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+): 448.

1H -NMR (CD_3OD) δ ppm: 0.7-0.9 (6H, ■, $\underline{CH(CH_3)_2}$)、0.94 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$, $\underline{CH-CH_3}$)、1.01 (1H, ■, $\underline{CH(CH_3)_2}$)、1.2-1.7 (8H, ■, $\underline{CH_2-CH(CH_3)_2}$ + $\underline{CH-(CH_2)_3}$)、1.80 (3H, s, $\underline{CH_3CO_2H}$)、2.15 (1H, ■, $\underline{CH-CO}$)、2.48 (1H, ■, $\underline{CH-CO}$)、2.64 (3H, s, $\underline{N-CH_3}$)、3.35 (2H, ■, $\underline{CH_2-NH_2}$)、4.26 (1H, ■, $\underline{NH-CH-CO}$)、7.4-7.7 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0226】

【製造例78】

N^4 -[3-アミノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- N^1 -ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル)プロピル]-3(R)-イソブチルスクシンアミド 2 酢酸塩

6-(p-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸および2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-ベンジルオキシカルボニルアミノブタン酸 N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M^+): 450.

1H -NMR (CD_3OD) δ ppm: 0.75-0.9 (6H, ■, $\underline{CH(CH_3)_2}$)、1.07 (1H, ■, $\underline{CH(C_6H_5)_2}$)、1.2-1.7 (6H, ■, $\underline{CH_2-CH(CH_3)_2} + \underline{CH-(CH_2)_2}$)、1.85 (6H, s, $\underline{CH_3C_6H_4}$) (2H $\times 2$)、1.8-2.1 (2H, ■, $\underline{CH-CH_2}$)、2.18 (1H, ■, $\underline{CH-CO}$)、2.52 (3H, ■, $\underline{CH-CO} + C_6H_4\underline{-CH_2}$)、2.69 (3H, s, $\underline{N-CH_3}$)、2.88 (2H, ■, $\underline{CH_2-NH_2}$)、3.99 (2H, s, $C_6H_4\underline{-CH_2-NH_2}$)、4.36 (1H, ■, $\underline{NH-CH-CO}$)、7.17 and 7.29 (2H each, ■, 芳香族-H)。

【0227】

【表4】

化合物の血漿中薬物濃度下面積 (AUC_{0.5-4})

化合物	AUC _{0.5-4} (ng · h/ml)
化合物22	9128
化合物23	4757
化合物39	14996
化合物41	3131
化合物42	6255
化合物43	3289
化合物44	1929
化合物45	7067
化合物46	3379
化合物48	20203
化合物49	15292
化合物53	4816
化合物61	13765
化合物63	5662
化合物69	3339
化合物72	4042
化合物74	9025
対照化合物2	1574

【0264】

【試験例5】

急性毒性試験

本発明の化合物を注射用蒸留水に10 mg / mlの濃度で溶解した。この溶液をマウス尾静脈から 10 mg / kg で注入しマウスの状態を8日間観察した。

【0229】

【製造例81】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-[3-(\text{p-グアニドメチレンフェニル})\text{プロピル}]\text{サクシニル}] \text{-L-オルニチン N-メチルアミド 2 酢酸塩}$

6-[$p-(N^1, N^2-\text{ジベンジルオキシカルボニルグアニドメチレン})\text{フェニル}] \text{-3}(RS)-tert-\text{ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸および化合物7} を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。$

FABMS (M^+): 506.

$^1H\text{-NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ppm}$: 0.7-0.85 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、0.99 (1H、■、 $\underline{\text{CH}}(\text{C}\text{H}_3)_2$)、1.15-1.8 (10H、■、 $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-\underline{(\text{CH}_2)_2} \times 2$)、1.81 (6H、s、 $\underline{\text{CH}_3}\text{CO}_2\text{H} \times 2$)、2.12 (1H、■、 $\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)、2.4-2.6 (3H、■、 $\underline{\text{CH}}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4\underline{\text{CH}_2}$)、2.67 (3H、s、 $\underline{N-\text{CH}_3}$)、2.82 (2H、s、 $\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}_2$)、4.22 (1H、■、 $\text{NH}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)、4.26 (2H、s、 $\text{C}_6\text{H}_4\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}$)、7.0-7.2 (4H、■、芳香族-H)。

【0230】

【製造例82】

$N^a - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(R)-\text{イソブチル}-3(\text{R or S})-[3-(3,4,4-\text{トリメチル}-2,5-\text{ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル})\text{プロピル}]\text{サクシニル}] \text{-L-リジンN-メチルアミド}$

6-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルヘキサン酸および化合物1を用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ + 1$): 514.

$^1H\text{-NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta \text{ppm}$: 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.03 (1H、■、 $\underline{\text{CH}}(\text{C}\text{H}_3)_2$)、1.2-1.9 (18H、■、 $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-\underline{(\text{CH}_2)_2} + \text{CH}-\underline{(\text{CH}_2)_3} + \text{C}(\text{CH}_3)_2$)、2.11 (1H、■、 $\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)、2.54 (1H、■、 $\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)、2.72 (3H、s、 $\text{NH}-\underline{\text{CH}_3}$)、2.87 (3H、s、 $\underline{N-\text{CH}_3}$)、3.00 (2H、t、 $J=7.5\text{ Hz}$ 、 $\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}_2$)、3.42 (2H、t、 $J=6.1\text{ Hz}$ 、 $\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$)、4.30 (1H、■、 $\text{NH}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$)。

【0231】

【製剤例2】

(点眼剤) 次の成分を含有する点眼剤は常法により製造することができた。

A; <u>成分</u>	<u>用量</u>
化合物23	2 g
塩化ナトリウム	0.33 g
<u>滅菌精製水</u>	<u>適量</u>
全量	100 ml

B; <u>成分</u>	<u>用量</u>
化合物36	5 g
塩化ナトリウム	0.26 g
無水リン酸二水素ナトリウム	0.56 g
無水リン酸一水素ナトリウム	0.28 g
<u>0.002%塩化ベンザルコニウム液</u>	<u>適量</u>
全量	100 ml

C; <u>成分</u>	<u>用量</u>
化合物25	1 g
塩化ナトリウム	0.33 g
無水亜硫酸ナトリウム	0.10 g
<u>滅菌精製水</u>	<u>適量</u>
全量	100 ml

D; <u>成分</u>	<u>用量</u>
化合物55	1 g
塩化ナトリウム	0.33 g
<u>滅菌精製水</u>	<u>適量</u>
全量	100 ml

【0267】

- アセトイミドイルイミノメチレン-L- フェニルアラニン N-(2-カルボキシエチル) アミド 1 酢酸塩

化合物17および N^a -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニンN-(2-ベンジルオキシカルボニルエチル) アミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M⁺) : 534.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm ; 0.7-0.9 (12H, ■, CH(CH₃)₂ × 2), 1.0-1.1 (2H, ■, CH(CH₃)₂ × 2), 1.3-1.7 (4H, ■, CH₂-CH(CH₃)₂ × 2), 1.94 (3H, s, CH₃C₆H₄O₂H), 2.0-2.3 (6H, ■, CH-CO + CH₂-CO₂H + C-CH₃), 2.52 (1H, ■, CH-CO)、2.9-3.1 (2H, ■, CH₂-C₆H₄), 3.2-3.4 (■, NH-CH₂), 4.38 (2H, s, C₆H₄-CH₂-NH), 4.55 (1H, ■, NH-CH-CO), 7.28 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0234】

【製造例 86】

N⁴-[2- アミノ-2- メチル-1(RS)- メチルカルバモイルプロピル]-N¹- ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p- アミノメチレンフェニル) プロピル]-3(R)- イソプロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

6-(p- ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert- ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソプロピルペンタン酸および2(RS)-tert- ブチルオキシカルボニルアミノ-3- ベンジルオキシカルボニルアミノ-3- メチルブタン酸 N- メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS (M⁺) : 450.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm ; 0.85-1.0 (6H, ■, CH(CH₃)₂)、1.2-1.8 (11H, ■, CH(CH₃)₂ + C-CH₃ × 2 + CH-(CH₂)₂), 1.91 (6H, s, CH₃CO₂H × 2), 2.31 (1H, ■, CH-CO), 2.4-2.6 (3H, ■, CH-CO + C₆H₄-CH₂), 2.65 (3H, s, N-CH₃), 4.01 (2H, s, CH₂-NH₂), 4.72 (1H, ■, NH-CH-CO)、7.17 and 7.29 (2H each, ■, 芳香族-H)。

【0235】

【製造例 87】

【製剤例4】

(錠剤) 次の成分を含有する錠剤は常法により製造することができた。

A; 成分	1錠の含有量
化合物9	100 mg
乳糖	98 mg
コーンスターチ	46 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg
全量	250 mg

B; 成分	1錠の含有量
化合物23	50 mg
乳糖	120 mg
コーンスターチ	15 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
全量	200 mg

【0269】

【製剤例5】

(顆粒剤) 次の成分を含有する顆粒剤は常法により製造することができた。

成分	用量
化合物74	2 g
乳糖	1.85 g
コーンスターチ	1.1 g
ヒドロキシプロピルセルロース	50 mg
全量	5 g

ニン N-(2-N',N'-ジメチルアミノエチル) アミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ +1$): 493.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.6-0.9 (12H, ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、 1.02 (2H, ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、 1.3-1.6 (4H, ■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、 1.91 (6H, s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \times 2$)、 2.16 (1H, ■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、 2.4-2.55 (7H, s + ■、 $\text{N}-\text{CH}_3 \times 2 + \text{CH}-\text{CO}$)、 2.71 (2H, ■、 CH_2-N)、 2.9-3.1 (2H, ■、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$)、 3.3-3.5 (2H, ■、 $\text{NH}-\text{CH}_2$)、 4.03 (2H, s、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}_2$)、 4.60 (1H, ■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、 7.38 (4H, ■、 芳香族-H)。

【0238】

【製造例90】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R}), 3(\text{R or S})-\text{ジイソブチルサクシニル}] -4'$ -アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-N',N'-ジメチルアミノエチル) アミド 2 酢酸塩

化合物17および $\text{N}^{\text{a}} - \text{tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'}-\text{シアノフェニルアラニンN-(2-N',N'-ジメチルアミノエチル) アミド}$ を用いて製造例22と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.6-0.9 (13H, ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 0.95-1.1 (1H, ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 1.4-1.6 (4H, ■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、 1.91 (6H, s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \times 2$)、 2.16 (1H, ■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、 2.24 (3H, s、 $\text{C}-\text{CH}_3$)、 2.37 (6H, s、 $\text{N}-\text{CH}_3 \times 2$)、 2.4-2.5 (3H, ■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{CH}_2-\text{N}$)、 2.9-3.1 (2H, ■、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$)、 3.2-3.4 (■、 $\text{NH}-\text{CH}_2$)、 4.40 (2H, s、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}$)、 4.60 (1H, ■、 $\text{NH}-\text{C}\text{H}-\text{CO}$)、 7.31 (4H, ■、 芳香族-H)。

【0239】

【製造例91】

$\text{N}^{\text{a}} - [4-(\text{ヒドロキシアミノ})-2(\text{R}), 3(\text{RS})-\text{ジイソブチルサクシニル}] -4' - \text{アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシエチル)アミド 2 酢酸塩}$

化合物14および化合物17を用いて製造例22と同様の操作を行い白色固体の標記

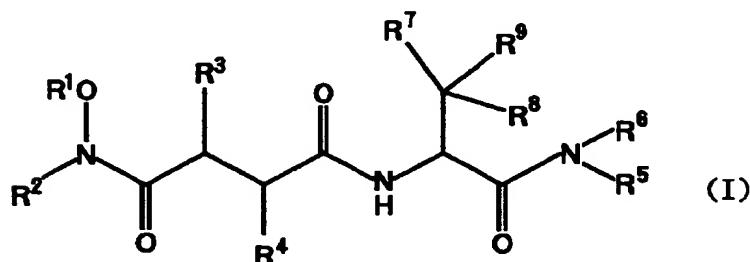
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高いメタロプロテイナーゼ阻害活性を有しているばかりでなく、飛躍的に経口吸収性などの生体での薬物の利用性や生物活性を向上せしめ、医薬として有用な化合物、その製造中間体及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 下記一般式(I)：

【化1】



[式中、R¹は水素または水酸基の保護基を表し、R²は水素またはアミノ基の保護基を表し、R³、R⁷及びR⁸は水素、水酸基、未置換又は置換の(C₁-C₆)アルキル基、未置換又は置換のアリール(C₁-C₆)アルキレン基を表し、R⁴は未置換又は置換の(C₁-C₆)アルキル基、未置換又は置換のアリール(C₁-C₆)アルキレン基を表し、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素、未置換又は置換の(C₁-C₁₁)アルキル基、(C₃-C₆)シクロアルキル基又はヘテロサイクリル基を表し、R⁹は水素、水酸基、アミノ基または-X-Y基を表し、Xは(C₁-C₆)アルキレン基またはフェニレン基を表し、Yは-A-B基または-B基を表し（ここでAは(C₁-C₆)アルキレン基、イミノ基または(C₁-C₆)アルキレンイミノ基を表し、Bは水素、アミノ基、アミジノ基、アシリイミドイル基、未置換又は置換のイミダゾリル基、保護されてもよいビスホスホノメチリジン基または保護されてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す）で表される化合物、またはその塩は、医薬及び／又は獣医組成物、特にマトリックスメタロプロテイナーゼ類や腫瘍壞死因子- α (TNF- α)変換酵素を阻害するメタロプロテイナーゼ阻害剤として有用である。]

【選択図】 なし

FABMS ($M^+ + 1$): 535。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.7-0.95 (12H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、1.0-1.1 (2H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、1.1-1.8 (10H, ■, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$)、1.89 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.15 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.24 (3H, s, $\text{C}-\text{CH}_3$)、2.46 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、3.0-3.4 (2H, ■, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$)、3.4-3.6 (2H, ■, CH_2-OH)、4.41 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}$)、4.62 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.31 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0242】

【製造例94】

$\text{N}^4-[3-$ アミノ-2,2- ジメチル-1(RS)- メチルカルバモイルプロピル]- N^1- ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p- アミノメチレンフェニル) プロピル]-3(R)- イソブロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

6-(p- ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert- ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブロピルヘキサン酸および2(RS)-tert- ブチルオキシカルボニルアミノ-4- ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,3- ジメチルブタノ酸 N- メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ + 1$): 464。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.8-1.0 (6H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.2-1.8 (11H, ■, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{C}-\text{CH}_3 \times 2 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2$)、1.89 (6H, s, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \times 2$)、2.27 (1H, ■, $\text{CH}-\text{CO}$)、2.4-2.6 (3H, ■, $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.6-2.8 (5H, s, $\text{CH}_2-\text{NH}_2 + \text{N}-\text{CH}_3$)、4.00 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{NH}_2$)、4.70 (1H, ■, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.17 and 7.29 (2H each, ■, 芳香族-H)。

【0243】

【製造例95】

$\text{N}^4-[2-$ アミノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- N^1- ヒドロキシ-2(R or S)-[3-(p-アミノメチレンフェニル) プロピル]-3(R)- イソブロピルスクシンアミド 2 酢酸塩

6-(p- ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert- ブチ

出願人履歴情報

識別番号 [390010205]

1. 変更年月日 1990年10月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 富山県高岡市長慶寺530番地

氏 名 富士薬品工業株式会社

メチレンフェニル) プロピル] サクシニル]-0-(β -D- グルコピラノシリ)-L-セ
リンN-メチルアミド 1 酢酸塩

化合物96を加水分解し白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ + 1$): 586。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm; 0.7-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.7 (5H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2$)、1.78 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.15 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.4-2.6 (3H、■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.70 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、3.43 [1H、■、5-H (glucopyranosyl)]、3.5-4.0 [7H、■、 $\text{CH}_2-\text{O} + 2-\text{H}、3-\text{H}、4-\text{H}$ and 6-H (glucopyranosyl)]、4.00 (2H、■、 CH_2-NH_2)、4.32 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、5.25 [1H、■、1-H (glucopyranosyl)]、7.18 (4H、■、芳香族-H)。

【0246】

【製造例98】

$\text{N}^4-[4-(3,4,4-\text{トリメチル}-2,5-\text{ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル})-1(\text{S})-\text{メチルカルバモイルブチル}]-\text{N}^1-\text{ヒドロキシ-2(R or S)}-[3-(\text{p-アミノメチレンフェニル})\text{プロピル}]-3(\text{R})-\text{イソプロピルスクシンアミド 1 酢酸塩}$

6-(p-ベンジルオキシカルボニルアミノメチレンフェニル)-3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソプロピルヘキサン酸および2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)ペンタン酸N-メチルアミドを用いて製造例23と同様の操作を行い白色固体の標記化合物を得た。

FABMS ($M^+ + 1$): 575。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1.1-1.8 (15H、s + ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_2 \times 2 + \text{C}-\text{CH}_3 \times 2$)、1.89 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)、2.20 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$)、2.4-2.6 (3H、■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$)、2.67 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、2.89 (3H、s、 $\text{N}-\text{CH}_3$)、3.56 (2H、t、 $J = 6.3$ Hz、 $\text{N}-\text{CH}_2$)、4.01 (2H、s、 CH_2-NH_2)、4.38 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$)、7.20 (4H、■、芳香族-H)。

【0247】

【製造例99】

$\text{N}^4-[2-\text{アミノ-2-メチル}-1(\text{RS})-\text{メチルカルバモイルプロピル}]-\text{N}^1-\text{ヒドロ}$